

Die retrolentale Fibroplasie

dargestellt nach der Literatur

**Dr. oec. publ. Angela Meister
Volontärärztin**

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE RETROLENTALE FIBROPLASIE

dargestellt nach der Literatur

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr. oec. publ. Angela Meister
Volontärärztin
aus Rollshausen



München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER

Dekan: Professor Dr. W. BICKENBACH

Tag der mündlichen Prüfung: 22. August 1957

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zweck und Zielsetzung der Arbeit	5
<u>T h e m a</u>	
<u>Geschichte der retrolentalen Fibroplasie (r.F.)</u>	6
<u>Das Krankheitsbild:</u>	
Klinische Entwicklung und Verlauf der Krankheit	14
Histologisch-pathologische Befunde	23
Begleiterscheinungen	28
Kategorie der Kinder, die r.F. bilden können	29
Zeit des Krankheitsausbruchs:	
Nach klinischen Beobachtungen (S. 10)	30
(Im Zusammenhang mit Unreife (S. 22/23); - im Zusammenhang mit Sauerstoffapplikation (S. 34, S. 38))	
<u>Diagnosestellung (Sicherung):</u>	
Die nachgeburtliche Weiterentwicklung der Augen:	
Normalfall	31
Grenzfälle	35
Ophthalmoskopische Untersuchungsmethode	37
<u>Differentialdiagnose</u>	39
<u>Ätiologie und Genese:</u>	
Ausschluss einer Reihe möglicher Ursachen	42
Bedeutung der einzelnen Befunde unreifer Augen für die	
Entstehung der r.F.	48
Prüfung des Supplementärsauerstoffs im Zusammenhang mit	
der Augenerkrankung:	
Klinische Beobachtungen	49
Klinische (kontrollierte) Studien	53

Tierversuche:	Seite
<u>Supplementärsauerstoff:</u>	
Direktwirkung d. Sauerstoffs auf d. Netzhautgefäße	58
Pathologische Augenveränderungen nach Aus-	
schleusung der Tiere	61
Intermittierende Sauerstoffapplikation	63
Graduierte Ausschleusung	64
Reoxygenation.	65
<u>Hypoxie:</u>	
Jungtiere	67
Fetusse	68
Elektrophysiologische Prüfung der Netzhaut	68
Theorien hinsichtlich d. Wirkungsmechanismus d. Sauerstoffs:	
Hyperoxie (hyperoxische u. histotoxische Anoxie)	74
Hypoxie (relative Anoxie)	78
Hyperoxie - Hypoxie kombiniert	85
<u>Prophylaxe:</u>	
Vermeidung vorzeitiger Geburt.	89
Betreuung des Kindes:	
in utero und während der Geburt	89
nach der Geburt:	
Sauerstoffversorgung des Kindes:	
Begrenzte Sauerstoffapplikation	91
Ausschleusungsmethoden (S. 52, S. 56, S. 94)	95
Transfusionen	102
<u>Therapie:</u>	
Reversible Stadien:	104
Sauerstofftherapie	104
ACTH und Cortison	112
Irreversible Stadien	113
<u>Prognose</u>	114
<u>Gesamtvorkommen der r.F.</u>	115
<u>Zusammenfassung</u>	121
Literaturverzeichnis	138

Nach den seit 15 Jahren ausserordentlich zahlreichen und zeitweise zum Teil verwirrenden Veröffentlichungen über eine Augenschädigung, bezeichnet als retrolentale Fibroplasie (r.F.), soll im nachfolgenden ein Überblick gegeben werden über

1. die geschichtliche Entwicklung dieser Augenschädigung,
2. ihre Natur, wie erkannt aus dem klinischen Verlauf und den gesehenen histologisch-pathologischen Veränderungen sowie
3. wahrscheinliche Ätiologie und mögliche Genese

mit dem Zweck, erkennen zu lassen, dass

1. die r.F. unter gegebenen Voraussetzungen überall auftreten und gegebenenfalls sozial bedrohliche Ausmasse annehmen kann;
2. in Ländern, in denen diese Krankheit bisher noch unbekannt und somit die praktizierenden Ärzte ohne Erfahrung, die Erkenntnisse des Auslandes nützend, Auftreten und gegebenenfalls Ausbreitung dieser Augenschädigung weitgehend unterbinden können, dass aber
3. von den Wissenschaftlern noch weitere Forschungsarbeit zu leisten ist auf den Gebieten der noch nicht restlos geklärten Ätiologie und Genese sowie im Interesse der Schaffung einer absolut befriedigenden Prophylaxe und ausreichenden Therapie, zu der vorliegende Arbeit Anregung bieten soll.⁺⁾

+) Vorstehender Arbeit ist eine grössere, von Verf. unveröffentlichte Abhandlung vorausgegangen, zu der das Material gelegentlich eines Studienaufenthalts in den USA zusammengetragen wurde durch eingehendes Studium der einschlägigen umfangreichen Literatur an Ort und Stelle sowie durch Aussprache mit auf den entsprechenden Fachgebieten führenden Ärzten, denen an dieser Stelle für die gegebene Unterstützung gebührend gedankt sei. Besonders zu danken ist den hinsichtlich der Klärung des Krankheitsbildes verdienten und bedeutenden Forschungsarbeit aufweisenden Ophthalmologen Dr. W.C. Owens - Dr. E.U. Owens, die in entgegenkommender Weise Verf. auch noch nach Rückkehr nach Deutschland über die neuesten Forschungsergebnisse weiter unterrichteten und erforderliche Literatur vermittelten. - - Das gesammelte Material wurde in Deutschland ausgewertet und ergänzt durch weiteres Studium der - soweit erhältlich - laufend erscheinenden

Die G e s c h i c h t e der retrolentalen Fibroplasie (r.F.) beginnt mit einer ersten Veröffentlichung hierüber i.J. 1942 durch TERRY (Boston, ⁺ USA) (323), der diese Augenschädigung erstmals i.J. 1941 beobachtete und ihr den Namen retrolentale Fibroplasie gab (324). Nach den Veröffentlichungen TERRY's (323-335) zeigt das Krankheitsbild folgende Hauptcharakteristica:

Retrolentale Fibroplasie:

Vorkommen: B i lateral bei v o r zeitig geborenen Kindern, nicht vor dem 4. -6. Lebensmonat (326).

Klinisch:

Äusserlich: Die Kinder drücken häufig mit dem Handrücken oder Zeigefinger gegen ein oder beide Auge(n), besonders wenn sie hellem Licht ausgesetzt sind. - Die Iris zeigt eine auffällig blaue Farbe. - Die Vorderkammer ist häufig abgeflacht. - Der Bulbus ist oft verkleinert.

Ophthalmoskopisch sieht man eine grau-weiße, gefäßführende undurchsichtige Membran hinter der Linse, die unvollständig sein kann und dann nur einen Teil des retrolentalen Raumes bedeckt oder, wenn vollständig, sich oft bis in die Äquatorgegend des vorderen Glaskörpers erstreckt. Verlängerte Processus ciliares (ähnlich den groben Zähnen eines Kammes) sind bei dilatierter Pupille sichtbar hinter der Iris am Rande der äussersten Peripherie auf der Membran. Es sind b e i d e Augen betroffen,

Neuveröffentlichungen.

Der Studienaufenthalt in den USA wurde dankenswerterweise finanziert von der American Association of University Women, Washington. D.C.

-
- ⁺ Später, i.J. 1950 berichten HEPNER, KRAUSE, NARDINE (139) von einem ersten Fall von r.F., aufgetreten i.J. 1937 im Lying-in Hospital in Chicago. - ZACHARIAS u. Mitarb. (364) schreiben i.J. 1954, dass echte bilaterale r.F. gefunden wurde bei Kindern, vorzeitig geboren i.d.J. 1932, 1935 und 1936; sie sind jedoch der Ansicht, dass die Anzahl dieser Krankheitsfälle vor d.J. 1938 so gering gewesen sein mag, dass sie nicht beachtet wurde.

aber nicht immer in demselben Grade. - Retinaablösungen (entstanden gedacht durch Schrumpfung des adhärenenten pathologischen Materials) (326) verschiedener Grade, oft mit Faltenbildung, sind sichtbar in den Fällen, in denen der Augenhintergrund gesehen werden kann.

Entwicklung der Krankheit:

Augenbefund:

Direkt nach der Geburt: o.B.

Während des Aufenthaltes des Kindes im Inkubator: Keine pathologischen Veränderungen.

Wochen oder Monate nach Entlassung des Kindes aus der Klinik: Hinter der Linse Auftreten eines kleinen, undurchsichtigen Fleckens, der sich innerhalb von zwei Wochen über die gesamte Rückfläche der Linse ausdehnen kann. Gleichzeitig zunehmende Abflachung der Vorderkammer (334).

Funktionsstörungen können gefunden werden: zeitweise ruckartiger, irregulärer Suchnystagmus und alle Grade der Sehstörungen bis zur vollständigen Erblindung.

Komplikationen können vorkommen in Form von hinteren und vorderen Synechien, Glaukom, Katarakt, Netzhautablösungen, Mikrophthalmus, einzeln oder in verschiedenen Kombinationen auftretend.

Anatomisch-pathologisch handelt es sich mutmasslich um eine echte Fibrose durch Bildung von Bindegewebe in den Interstitien des persistierenden, aber geschlossenen Gefässnetzes der Tunica vasculosa lentis bzw. des hyaloiden Systems, das sich teilweise - soweit durchgängig geblieben - gleichzeitig oder später wieder eröffnet (334).

Diagnose: Retrolentale Fibroplasie.

Differentialdiagnose: Retinablastom; kongenitale Katarakt.

Therapie:

Kausaltherapie: Keine. Strahlenbehandlung zwecklos; chirurgische Entfernung der Membran nicht ratsam, da das pathologische Material adhärenent den Ziliarprozessen und der Retina (Gefahr ihrer Zerstörung und Linsenschädigung).

Vorbeugung der Komplikationen von Glaukom und Synechien: Miotica und Mydriatica.

Ätiologie:

Prädisponierend: Die vorzeitige Geburt zu einer Zeit, in der die Tunica vasculosa lentis und A. hyaloidea teilweise noch durchgängig sind.

Auslösender Faktor: Unbekannt, aber wirksam p o s t natal. Heredität, mütterliche Erkrankung, Infektion, chemische oder Stoffwechseleinflüsse werden als verursachend für nicht sehr wahrscheinlich gehalten. Hingewiesen wird auf eine evtl. ungenügende Selbstregulation der Temperatur, vorzeitigen Lichteinfall und gestörte Sauerstoffversorgung als vielleicht mögliche die Krankheit auslösende Faktoren (326, 335).

Begleiterscheinungen:

Anomalitäten anderer Körperorgane als ständige Begleiterscheinungen obiger Augenschädigung fehlen, ausser eventuell Angiome der Haut (17 % der Fälle wiesen Angiome auf) (333).

Das Wesen der r.F.:

Nach Ansicht von TERRY stellt die r.F. ein Syndrom dar, zusammengesetzt aus primären und sekundären Manifestationen (325, 326).

Der Name retrolentale Fibroplasie wurde der Krankheit von TERRY gegeben, weil er annahm, dass die zu sehende retrolentale Membran durch eine echte Fibrose entsteht (324).

TERRY vermutet auf Grund seiner Beobachtungen, dass die bilaterale r.F. der vorzeitig geborenen Kinder eine p o s t natal e r w o r b e n e n e u e Krankheit darstellt im Gegensatz zu der, in seltenen Fällen schon vor d.J. 1941 beobachteten, im allgemeinen u n i lateral en r.F., die bei r e c h t zeitig geborenen Kindern vorkommt und durch spontane Persistenz der Tunica vasculosa lentis, also durch fehlende Involution, eine rein l o k a l e Schädigung darstellt. (323).

TERRY hält es jedoch für möglich, dass in beiden Krankheitsfällen der verursachende Faktor derselbe ist, aber zu verschiedenen Zeiten wirksam, und zwar bei

vorzeitig geborenen Kindern postnatal (die Krankheit wurde nicht vor dem 4. - 6. Lebensmonat beobachtet (326)), bei

rechtzeitig geborenen Kindern intrauterin zu einer Zeit, in der das hyaloide System sich noch nicht zurückgebildet hat (das Auge des Neugeborenen ist eindeutig a n o r m a l und erregt den Verdacht der Eltern) (326).

TERRY weist hin auf die Möglichkeit, dass der auslösende Faktor nur Minuten oder Stunden vorhanden sein kann, aber der Prozess, resultierend in der ersten Aberration der Entwicklung, einmal eingesetzt, als *circulus vitiosus* wirken mag.

Schon relativ bald erscheinen nach und neben TERRY's Veröffentlichungen auch solche anderer Autoren (17, 50, 93, 104, 144, 154, 155, 183, 184, 224, 272, 273, 283, 284, 299, 314, 317, 341, 345), die entweder von einem von ihnen mehr oder weniger häufig beobachteten Auftreten oder zunehmenden Vorkommen ähnlicher oder identischer Augenschäden bei Säuglingen, wie von TERRY beschrieben, berichten oder sonst in irgend einer Form Stellung zu dieser Krankheit nehmen. Aber nur ein Teil dieser Autoren berichtet unter Überschriften mit direktem Bezug auf die r.F. (17, 50, 144, 183, 273, 299, 314, 341) oder ähnlichen Bezeichnungen wie "Fibrosis der posterioren Gefässscheibe der Linse" (104), "Retinopathia praematurorum (retrolentale Fibroplasie)" (147), "Terry-Owens Disease" (345), während ein anderer Teil der Autoren seine Veröffentlichungen unter Überschriften bringt, die Bezug nehmen auf "Persistenz und Hyperplasie des primären Corpus vitreum" (283), oder "kongenitale encephalo-ophthalmische Sysplasie" (154, 155, 184), oder aber auch werden alle diese Krankheiten einander gleichgesetzt wie z.B. "Persistenz und Hyperplasie des primären Corpus vitreum (Tunica vasculosa lentis oder retrolentale Fibroplasie)" (284); "Retrolentale Fibroplasie oder ophthalmische Dysplasie praematurer Kinder" (342).⁺⁾

Alle diese Veröffentlichungen berichten von Beobachtungen über das zunehmende Auftreten von undurchsichtigen retrolentalen Membranen oder grau-weißen Massen bei Säuglingen und Kleinstkindern, gefunden fast immer mit der Anamnese der vorzeitigen Geburt und in der Mehrzahl aller Fälle bilateral auftretend. Nur von einem kleineren Teil der Fälle wird berichtet, dass diese Augenschäden gesehen wurden bei rechtzeitig geborenen Kindern, hier aber meist einseitig, und bei oder kurz nach der

⁺⁾ Vergl. dazu S. 83, Anm. ⁺⁾ .

Geburt beobachtet. Die Schlussfolgerungen jedoch, die aus diesen Beobachtungen gezogen werden, weichen in wesentlichen Teilen von denen TERRY's ab und unterscheiden sich auch untereinander beträchtlich. In der Hauptsache handelt es sich darum, dass die von TERRY als r.F. bezeichnete bilaterale Augenschädigung bei vorzeitig geborenen Kindern, und von ihm von der unilateralen Augenschädigung rechtzeitig geborener Kinder unterschieden, mit folgenden Erkrankungen zunächst (bis etwa z.J. 1948/49) gleichgesetzt werden (154, 155, 183, 184, 272, 284):⁺

Persistenz und Hyperplasie des primären Glaskörpers (Tunica vasculosa lentis oder retrolentale Fibroplasie) (265, 272, 284)⁺ kommt vor bei recht- und vorzeitig geborenen Kindern, uni- und bilateral, entstanden auf der Basis einer Entwicklungsstörung, intra- oder extrauterin (224), in Form mangelhafter oder fehlender Absorption des primären Glaskörpers, mit oder ohne Hyperplasie (Umwandlung des angioplastisch-mesodermalen Anteils des primären Glaskörpers in Bindegewebe - evtl. auch in glatte Muskulatur, Fett, Knorpel, Blutgefäße - und eine dreieckige, dichte, undurchsichtige Masse hinter der Linse bildend), mit oder ohne sekundäre Veränderungen als Folgen von Hämorrhagien (Organisation, Schrumpfung mit Folgen), Schädigung der hinteren Linsenkapsel, Kataraktöswerden und Schwellung der Linse mit Abflachung bis Aufhebung der Vorderkammer und Glaukom. - Als Ursache dieser Entwicklungsstörung wird angenommen, dass der - noch unbekannte - auslösende Faktor wahrscheinlich 'nicht spezifisch in der Natur, wohl aber spezifisch in der Zeit seines Auftretens bzw. Wirksamwerdens sein mag' (224): Fetalalter, d.h. das gerade erreichte Entwicklungsstadium, in dem die normale Involution oder das Verschwinden des primären Glaskörpers (einschliesslich des hyaloiden Systems) aufgehalten wird, bestimmt die Art bzw. Schwere der Schädigung (126).

⁺) Später wurden diese Krankheiten jedoch wieder von einander unterschieden (2, 180, 275, 286, 287). - Vergl. dazu auch S. 40/41 u.s.dagegen S. 81, Anm. +).

Kongenitale encephalo-ophthalmische Dysplasie (Retinadysplasie - retrolentale Fibroplasie) (154, 155, 183, 184)^{+))} ist charakterisiert durch Hyper- und Hypoplasie des cerebralen und retinalen Neuroektoderms. Die cerebrale Dysplasie besteht in Heterotopie, Hyper-, Hypo- und Aplasie des Cerebrum und Cerebellum. Sekundär: Hydrocephalus, ausgehend von cerebraler und arachnoidaler Dysplasie; Mikrocephalie und -encephalie, resultierend von cerebraler und cerebellarer Agenesie. - Die Augenerkrankung wird manifest durch sekundäre Veränderungen: Missbildungen von Retina, Chorioidea und N. opticus; Colobome, Conus und Septen; intraoculare Hämorrhagien und Exsudate; Gliosis, Fibrosis, retinöse-gliöse Membranen, Netzhautablösung und -atrophie, retrolentale Massen, Synechien, Sekundärglaukom, Iris- und Skleraatrophy, Katarakte, Enophthalmus, Mikrophthalmus, Ptosis. - Das Syndrom ist manchmal latent und nicht immer vollständig. Die Krankheit mag klinisch nur in einem Teil ihres Syndroms in Erscheinung treten, während der andere Teil bei der Autopsie entdeckt wird. - Die r.F., eine der verschiedenen Augenanomalien bei kongenitaler encephalo-ophthalmischer Dysplasie⁺⁺⁾, kann aber auch ausser von Gehirnmisbildungen begleitet sein von Missbildungen anderer Körperorgane sowie von einzelnen oder multiplen Hämangiomen, und zwar besonders der Haut (154). - Als Ursache der Erkrankung wird angenommen eine fetale subletale Anoxie, entstanden evtl. durch mütterliche System- oder Plazentaerkrankung oder durch den Geburtsprozess selbst, wobei es möglich sein mag, dass ein einzelnes Agens bei verschiedenen Gelegenheiten wirkt (z.B. Anoxämie gelegentlich sukzessiver Hämorrhagie bei Plazenta praevia), oder auch, dass zwei verschiedene Faktoren unabhängig voneinander wirken (z.B. Rubeolen im 1. Drittel der Schwangerschaft und plazentare Hämorrhagien im 2. Schwangerschaftsdrittel). Eine subletale Anoxie mag zur Endothelschädigung führen und so die Basisschädigung schaffen für die morphologischen Veränderungen, die bestimmt werden durch Sitz und Ausdehnung der Schädigung (154).

+) S.S. 10, Anm. +)

++) Die kongenitale encephalo-ophthalmische Dysplasie wird aber auch als Retinadysplasie, mit der die r.F. häufig verwechselt wurde (287), bezeichnet und beschrieben - s.S. 41

In der Literatur wird sodann die Frage diskutiert, ob die r.F. eine neue Krankheit darstellt - wie von TERRY auf Grund seiner Beobachtungen angenommen -, oder ob es sich hier um eine schon immer sporadisch auftretende, unter anderen Namen bekannte Krankheit handelt (147, 170, 171, 188, 273, 284, 300, 316, 341), die heute nur entweder in ansteigendem Masse auftritt auf Grund der zurückgegangenen Mortalität dieser Kinder (284), oder ob oder ob nicht diese Krankheit heute nur einen Scheinanstieg zeigt, weil früher nicht erkannt oder nicht richtig diagnostiziert (147, 171).

KING (170), REESE (273), REESE und PAYNE (284), RYAN (300) und UNSWORTH (341) weisen darauf hin, dass in der Literatur das Vorkommen eines retrolentalen, gefäßführenden undurchsichtigen Gewebes als eine seltene kongenitale Missbildung unter verschiedenen Namen schon immer beschrieben wird, und zwar i.d.J.: 1820 v. TRAVERS (337), 1826 v. FRICK (97), 1851 v. HOWARD (150), 1866 v. WECKER (355), 1873 v. NETTLESHIP (237), 1880 v. GARDINER (105), HOLMES (148), 1883 v. VASSAUX (347), 1892 v. COLLINS (54), 1902 v. PARSON (256), 1907 v. BRÜCKNER (45), 1919 v. LANE (199), 1922 v. LENT und LYON (211), 1923 v. FUCHS (103), GIFFORD und LATTA (107), POLLOCK (268), 1925 v. COLLINS und MAYOU (55), 1931 v. LLOYD (216), 1936 v. REESE (271), 1937 v. MANN (223), 1938 v. DUKE-ELDER (75).

Zusammenfassend sei herausgestellt: In der Literatur wird bisher:

1. Die Bezeichnung "retrolentale Fibroplasie" angewandt für das Vorhandensein einer undurchsichtigen, gefäßführenden retrolentalen Membran oder Masse,

- 1.) auftretend sowohl bi- als auch unilateral,
- 2.) vorkommend sowohl bei vor- als auch bei rechtzeitig geborenen Kindern (335).

2. Das Krankheitsbild der retrolentalen Fibroplasie beschrieben als:

- 1.) "Persistenz bzw. Wiedereröffnung eines Teiles der Tunica vasculosa lentis bzw. des hyaloiden Systems mit Fibroplasie", vorkommend
 - a) bilateral bei vorzeitig geborenen Kindern, postnatal erworben;

- b) unilateral bei rechtzeitig geborenen Kindern, kongenital entstanden (323-335).
- 2.) "Persistenz und Hyperplasie des primären Corpus vetreum", vorkommend sowohl bi- als auch unilateral bei sowohl vor- als auch rechtzeitig geborenen Kindern, entstanden in allen Fällen kongenital (272, 284).
- 3.) "Kongenitale encephalo-ophthalmische Dysplasie, Retinadysplasie", auftretend
 - a) mit Missbildungen des Gehirns und/oder
 - b) mit Missbildungen anderer Körperteile, besonders von Herz, Gefäß-System und Skelett, vorkommend häufiger bei vor- als bei rechtzeitig geborenen Kindern; entstanden in allen Fällen kongenital (154, 155, 183).

Ein Teil der Autoren (154, 183, 184, 272, 284) hält es für möglich, dass es sich bei den vorstehend genannten drei Krankheitsbildern ("Persistenz und Hyperplasie der Tunica vasculosa lentis" - "Persistenz und Hyperplasie des primären Corpus vitreum" - "Kongenitale encephalo-ophthalmische Dysplasie - Retinadysplasie") um ein und dieselbe Krankheit handelt, als die verschiedenen Formen und Typen, in denen die r.F. auftritt (s. dazu S. 10, Anm. +).

3. Zu der Frage, ob die retrolentale Fibroplasie eine neue, d.h. bisher unbekannte Krankheit darstellt, wird festgestellt, dass schon vor d.J. 1941 in der Literatur Fälle sporadischen Auftretens einer retrolentalen Masse oder Membran beschrieben werden. Ob und inwieweit diese jedoch identisch sind mit der von TERRY als "retrolentale Fibroplasie" beschriebenen Augenschädigung, klären die weiteren Ausführungen.

Die bis jetzt bestehende Unsicherheit in der Erkennung der retrolentalen Fibroplasie erklärt sich aus den nachstehend aufgeführten Schwierigkeiten, denen die Ärzte seinerzeit gegenüberstanden:

- 1.) Eine undurchsichtige, gefäßführende retrolentale Membran oder Masse stellt ein unspezifisches Krankheitsbild dar: Eine solche Membran oder Masse kann aus verschiedenen Ursachen entstanden sein. D.h. aber:

- 2.) Bei dem seinerzeit zur Verfügung stehenden pathologischen Material war die primäre Schädigung durch sekundäre Veränderungen verdeckt.
- 3.) Beginn und klinischer Verlauf der retrolentalen Fibroplasie waren bis dahin noch nicht beobachtet bzw. nicht bekannt geworden.

Der klinische Verlauf der retrolentalen Fibroplasie, erstmals beobachtet von OWENS und OWENS (242).^{†)} von ihnen ausführlich beschrieben i. J. 1949, später bestätigt von anderen Autoren:

Nach den im grundsätzlichen übereinstimmenden Beobachtungen zeigt die r.F. folgenden klinischen Verlauf:

Die Augen sind bei und nach der Geburt normal (242, 244), entsprechen dem Alter des Kindes⁺⁺⁾ und unterscheiden sich durch nichts, weder in der äusseren Erscheinung noch im Augenhintergrundsbild von den Augen anderer vorzeitig geborener Kinder, die später keine r.F. entwickeln. - Vorläufer der r.F. ("preliminary stage"⁺⁺⁺⁾) sind in einem Teil der Fälle mehr oder weniger stark ausgeprägte Verengerungen der Netzhautgefässe (11, 22, 151, 152, 153, 167, 197, 197a, 217, 250, 252, 257, 263a,^{x)} 320, 349, 350, 363).

-
- †) von Juli 1945 bis Juni 1947 bei einer Serie vorzeitig geborener Kinder mit Geburtsgewicht von unter 2000 g von Geburt an zum Teil 6 Monate lang und länger beobachtet.
 - ++) Die sehr kleinen, sehr vorzeitig geborenen Kinder zeigen bei der Geburt oft noch Reste des polwärtigen Anteils der Tunica vasculosa lentis und eine ausgedehnte Pupillarmembran. Jedoch verschwinden die Gefässe rechtzeitig, d.h. vor Auftreten der ersten klinischen Erscheinungen der r.F. (242) - s. auch S. 31 - 35.
 - +++) PATZ (263a)
 - x) PATZ (263a) schreibt dazu: "As retinal vasoconstriction is fundamental to the development of retrolental fibroplasia, the observation

Der Ausbruch der r.F. erfolgt m e i s t während der 1. -2. -5. -6. -8. Woche des postnatalen Lebens (4, 17, 39, 63, 68, 163, 194, 247, 252, 277, 287), jedoch auch 2 - 7 Tage nach der Geburt (153, 201, 275, 300, 322), kann aber auch am Tage der Geburt gesehen werden (316, 352) und kann evtl. auch bei der Geburt bereits vorhanden (10,⁺ 275, 288,⁺ 316, 352⁺), d.h. intrauterin entstanden sein (101, 320, 321), und erfolgt in nur sehr seltenen Fällen so spät wie in der 10. Woche des postnatalen Lebens (252) und spätestens im 5. Lebensmonat (63, 322⁺⁺) bzw. im Alter des Kindes von 5 1/2 Monaten (163).

Die Feststellung der frühen pathologischen Veränderungen ist mit Sicherheit nur möglich durch w i e d e r h o l t s o r g f ä l t i g durchgeführte Untersuchungen des Augenhintergrundes während des frühen postnatalen Lebens (252).⁺⁺⁺

Die klinischen Manifestationen und der Verlauf der Krankheit lassen sich einteilen in

1. ein Stadium des Fortschreitens, das langsam und schleichend oder rapide und heftig sein kann, und das sowohl
2. das Stadium der Rückbildung enthält, als es auch (spätestens) im Alter des Kindes von 6 Monaten an Aktivität abnimmt und übergeht in
3. das Stadium der Narbenbildung: Die Augen weisen Restzustände auf: Narben und Destruktion, variierend von klinisch unmerklichen Ver-

of advanced retinal vasoconstriction that persists while the infant is out of the incubator for examination should be considered as a preliminary stage of the classic disease." (S. 519).

-
- +) Insgesamt gesehen einmal bei einem totgeborenen Kinde und einmal bei einem Kinde, das 48 Stunden nach der Geburt starb.
 - ++) S. dazu auch S. 29, 1. c); S. 30; S. 34/35; S. 51, 5; S. 57/58.
 - +++) S. S. 37.

änderungen bis zu ausgedehnter Atrophie (252), bestimmt durch die vorausgegangenen Schädigungen und das zeitlich verschiedene Auftreten einer Rückbildung oder deren Fehlen.

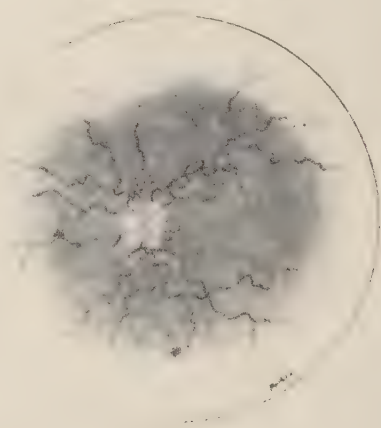
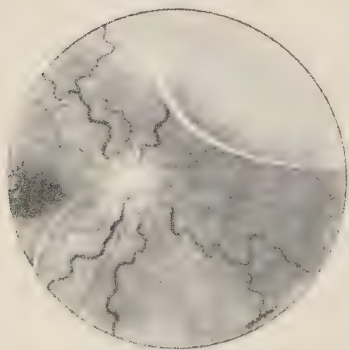
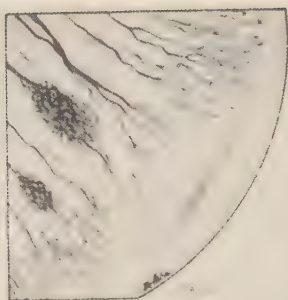
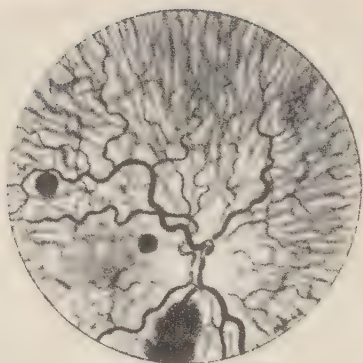
ad 1.: Das Stadium des Fortschreitens (aktive Phase⁺) der retrolentalen Fibroplasie zeigt nacheinander:⁺⁺

I. Stadium: Das Gefäß-Stadium: Die frühesten sichtbaren Veränderungen sind gewöhnlich Dilatation und Schlängelung der Netzhautgefäße.⁺⁺⁺) Dabei können die Venen sich bis zum Drei- oder Vierfachen ihres nor-

+) Die Einteilung des Krankheitsverlaufs erfolgt nach OWENS (252, 318) in Übereinstimmung mit der Klassifizierung der r.F., wie vorgeschlagen durch 'den von der National Society for the Prevention of Blindness ernannten Untersuchungsausschuss zur Erforschung der r.F.' mit dem Zweck, einheitliche diagnostische Kriterien zu schaffen für die nationale Forschung (Suche nach Ätiologie und Genese; Ermöglichung der Vergleichbarkeit von Krankenziffern und Behandlungsversuchen. - Bisher konnten diese Daten wegen unterschiedlicher diagnostischer Kriterien nicht miteinander verglichen werden. -) (1, 290).

++) S.S. 17, Tafel I.

+++) Der Dilatation und Schlängelung der Netzhautgefäße können aber auch vorausgehen: entweder Eintrübung des Glaskörpers (87, 119, 321), oder/und Ödem im Glaskörperrand (87) (s. auch S. 34) und/oder in der Netzhautperipherie: weisse oder grau-weisse Verfärbung eines Netzhautsektors oder der gesamten Peripherie, dabei wenig oder keine Gefäßdilatation, wenig oder keine Gefäßneubildung (321); oder aber auch kann als erstes gesehen werden eine Gefäßneubildung in der äussersten Peripherie, zunehmende Schlängelung der terminalen Anteile der Retinagefäße mit ansteigender Gefäßverzweigung (217). Bildung der Krankheit ohne vorausgegangene Dilatation und Schlängelung der Gefäße wurde ebenfalls berichtet (22, 48, 167). -



TAFEL I

ZU TAFEL I⁺⁾ Das fortschreitende Stadium (aktive Phase⁺⁾ der retrolentalen Fibroplasie:

- I. Dilatation und Schlängelung der Netzhautgefässe.
Hämorrhagien können vorhanden sein oder fehlen.
Gefässneubildung kann frühzeitig, besonders in der äussersten Peripherie des Augenhintergrundes vorhanden sein.
- II. Zustand I dazu Gefässneubildung und peripher geringe Retinatrübung.
Hämorrhagien sind gewöhnlich vorhanden. Glaskörpertrübung kann vorhanden sein oder fehlen. Spontane Rückbildung kann vorkommen.
- III. Zustand II dazu Netzhautablösung an der Peripherie.
Spontane Rückbildung nicht sehr wahrscheinlich.
- IV. Peripher Netzhautablösung im halben oder ganzen Umfang.
Prominenz grosser Netzhautgebiete. Aber noch immer ist ein Teil der Retina in situ.
- V. Vollständige Ablatio retinae.

+) Amer.J. Ophthalm. 36, 1334 (1953). ^{1, 290)}

malen Durchmessers erweitern, und die Arterien können so stark geschlängelt werden, dass sie scharfe Haarnadelkurven bilden. In der Peripherie kann Gefässneubildung auftreten. Die zu diesen Gebieten führenden Netzhautgefässe sind noch um etwas stärker erweitert als die dilatierten Gefässe der übrigen Netzhautgebiete. An den Gefässenden können feine, zweigartig geformte, ausserordentlich zarte, neugebildete Gefässe gesehen werden.

II. Stadium: Das retinale Stadium: Mit Fortschreiten der Krankheit kommt es zur Trübung des Glaskörpers, zum Profuswerden der Gefässneubildung und Auftreten umschriebener grauer, erhaben erscheinender Retinagebiete, die gewöhnlich peripher vom Äquator liegen, aber manchmal auch am hinteren Pol vorkommen. Die Gefässe in diesen Gebieten erscheinen unscharf und sind in einem Teil der Fälle von den grauen Stellen vollständig verdeckt. Retinahämorrhagien, mehr oder weniger gross, gewöhnlich aber kleiner als ein Papillendurchmesser, können vorkommen. - Wegen der bestehenden Glaskörpertrübung ist es in diesem Stadium schwierig, Einzelheiten des Augenhintergrundes zu erkennen.

III. Stadium: Das Stadium der beginnenden Proliferation: Von den gewöhnlich in Äquatornähe, gelegentlich auch im hinteren Polbereich befindlichen erhabenen Netzhautgebieten erstrecken sich jetzt feine Stränge neugebildeter Gefässe in den Glaskörper, den sie schleierartig durchziehen. Dabei kann in den milder verlaufenden Fällen nur ein solches Proliferationsgebiet auftreten; gewöhnlich aber bestehen mehrere solcher Gebiete, die entweder aneinander angrenzen oder auf verschiedene Netzhautabschnitte verteilt sind. Umschriebene Netzhautablösung kommt vor, und zwar meist in der Peripherie.

IV. Stadium: Das Stadium der mässigen Proliferation: Die Hälfte der Netzhaut ist in den Proliferationsprozess einbezogen: Das krankhafte Geschehen kann eine Bulbushälfte betreffen oder aber auch die ganze Peripherie, eine Ablatio in deren gesamten Umfange herbeiführend. Die weniger schwer betroffenen Netzhautpartien können noch in situ sein, obgleich auch sie schon Veränderungen zeigen.

V. Stadium: Das Stadium der fortschreitenden Proliferation: Die Netzhaut löst sich vollständig ab; das Krankheitsgeschehen hat seinen Höhepunkt erreicht. - Gelegentlich kann jetzt eine massive intraoculare Hämorrhagie auftreten, die den gesamten Glaskörper ausfüllt.

ad 2.: Das Stadium der Rückbildung der retrolentalen Fibroplasie (36, 39, 40, 51, 140, 178, 204, 205, 215, 251, 252, 309, 321):

*Ein Charakteristikum der r.F. ist ihre spontane Zurückbildung. Diese erfolgt bei ungefähr der Hälfte aller erkrankten Kinder. In ungefähr einem Drittel aller Fälle überschreitet dabei die Krankheit nicht das I. Stadium (Gefäß-Stadium); bei einem weiteren Viertel der erkrankten Kinder setzt die Rückbildung ein, ehe das II. Stadium (retinale Stadium) der Krankheit erreicht wird.⁺⁾ Bei dem Rest der Kinder schreitet die Krankheit fort bis zu den Stadien III, IV, und V' (Beginnende, mässige und fortschreitende Proliferation (252).⁺⁺⁾

Der akute Prozess kann in jedem Stadium zum Stehen kommen. In welchen Fällen eine Rückbildung der pathologischen Veränderungen erfolgt, kann während des akuten Stadiums nicht mit Sicherheit gesagt werden. Setzt ein Rücklauf der Krankheit ein, so beginnt dieser mit ophthalmoskopisch sichtbarer Rückentwicklung der Venenerweiterung und Arterien-schlängelung. Mit Fortschreiten des Rückbildungsprozesses geht dann auch die Glaskörpertrübung mehr und mehr zurück, und die grauen Netzhautgebiete erhalten allmählich ihre normale Farbe wieder. Die zuvor durch die grauen Gebiete verschleierte oder verdeckten Gefässe werden wieder deutlich sichtbar (251).

Ob oder ob nicht, und wenn ja, in welchem Grade nach Abklingen der Krankheit Restzustände erhalten bleiben, kann nicht von vornherein gesagt werden. Die sehr milde verlaufenden akuten Stadien der r.F. zeigen nach ihrer Rückbildung keine sichtbaren Veränderungen des Augenhintergrundes oder nur solche geringerer Art, dagegen jedoch häufig Myopie verschiedener Grade (28, 35, 87, 118, 189, 242, 250, 321).⁺⁺⁺⁾ Rückbildungsfälle nach vorausgegangenem schweren Krankheitsverlauf

+) KINSEY (178) beobachtete eine Spontanrückbildung der Stadien I und II in annähernd 90 % der Fälle bei einzeln geborenen Kindern.

++) S. auch S. 114.

+++) Myopien scheinen bei vorzeitig geborenen Kindern (mit oder ohne anatomische Augenveränderungen) in der neonatalen Periode häufig vorzukommen. Doch sind diese Myopien nicht progressiv in derselben Weise wie die "normalen" Myopien (229).

ZU TAFEL II⁺)Die Grade des Narbenstudiums der retrolentalen Fibroplasie:

- I. Kleine Masse undurchsichtigen Gewebes in der Fundusperipherie ohne sichtbare Netzhautablösung. Der Augenhintergrund kann ein blasses Aussehen haben. Die Blutgefässe können verengt sein.
- II. Grössere Masse undurchsichtigen Gewebes in der Fundusperipherie mit umschriebener, geringer Netzhautablösung. Die Papilla n. optici ist an der dem Gewebe zugekehrten Seite (meist temporal) durch Zug verzerrt - Fälle, die mit den Narben-Graden I und II enden, haben meist brauchbaren Visus.
- III. In der Peripherie grössere Masse undurchsichtigen Gewebes, das eine zur Papilla n. optici hin sich erstreckende Netzhautfalte einschliesst. Die Sehschärfe variiert von 5/200 bis 20/50.
- IV. Retrolentales Gewebe bedeckt einen Teil des Pupillargebietes. Kleine Gebiete der Netzhaut können noch in situ gesehen werden, oder aber es mag auch nur ein roter Reflex eines Fundussektors erhalten werden.
- V. Retrolentales Gewebe bedeckt das gesamte Pupillargebiet. Rotes Funduslicht ist nicht mehr zu erhalten.

+) Amer. J. Ophthalm. 36, 1335 (1953).¹, 290)

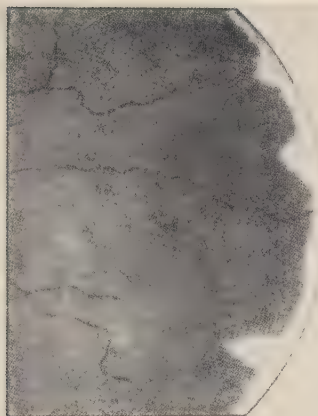


Fig. 1

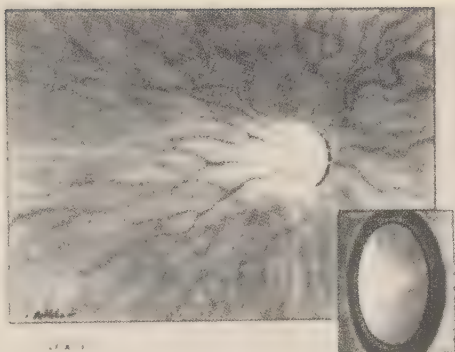


Fig. 2

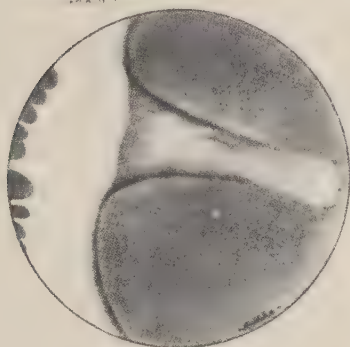


Fig. 3



Fig. 4

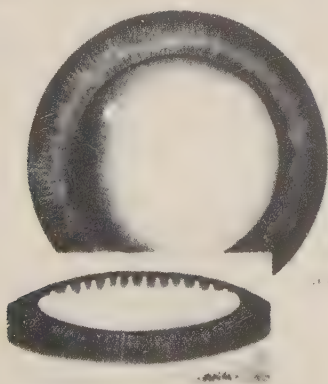


Fig. 5

hinterlassen ausgedehnte Restzustände (252), abhängig besonders von der Ausdehnung der proliferativen Veränderungen (251).

ad 3.: Das Stadium der Narbenbildung der retrolentalen Fibroplasie zeigt als (251, 252):+

I. Grad: Leichte Veränderungen: 'In den weniger schwer erkrankten Augen kann der Augenhintergrund blass aussehen; die Gefäße können einen leicht verkleinerten Durchmesser aufweisen; kleine Gebiete mit irregulärer Netzhautpigmentation können vorhanden sein. Gelegentlich mag auch eine kleine, undurchsichtige Gewebsmasse in der Peripherie beobachtet werden, - Die Augen sind meist myopisch.

II. Grad: Verzerrung der Papilla n. optici: Die Papilla ist blass und die Gefäße sind nach einer Seite verzogen. Auf der diesen Gefäßen gegenüberliegenden Seite wird gewöhnlich um den Rand der Papille halbmondförmig angeordnetes Pigment gefunden. Eine kleine Menge undurchsichtigen Gewebes findet sich an der Peripherie der Seite, nach der die Gefäße und die Papille verzogen sind.

III. Grad: Netzhautfalten: Bei schwerer Schädigung wird meist eine Netzhautfalte gefunden, die sich zu einer, gewöhnlich in der temporären Peripherie liegenden undurchsichtigen Gewebsmasse erstreckt. Gelegentlich aber können auch mehrere solcher Falten gesehen werden, wobei jede Falte zu einer peripher liegenden Masse von Narbengewebe zieht. Die Netzhautgefäße verlaufen innerhalb dieser Falten.

IV. Grad: Unvollständige retrolentale Masse: Mit Ausdehnung der Schädigung wird ein Teil der Netzhaut mit starker Proliferation abgelöst und bildet eine retrolentale Masse, die einen Teil des Pupillengebietes verdecken kann. Durch den noch freien Teil der Pupille kann rotes Funduslicht erhalten und gelegentlich noch ein Teil der Netzhaut in situ gesehen werden.

V. Grad: Vollständige retrolentale Masse: In den am schwersten geschädigten Augen ist der ganze retrolentale Raum ausgefüllt mit einem die Netzhaut enthaltenden fibrösen Gewebe. Die verlängerten Processus ci-

+) S.S. 16, Anm. +) und S. 20, Tafel II.

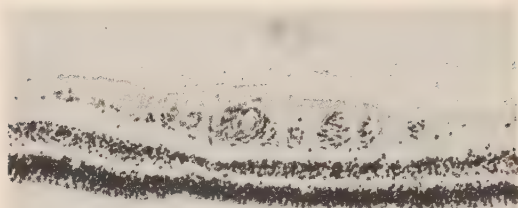


Abb. 1: Schwache Vergrößerung der Retina zeigt: Proliferiertes, Glomeruli ähnlich angeordnetes Endothel, das von "glialen" Zellen^{*)} umgeben ist. - Die Müller'schen Fasern sind zur Seite geschoben. - Die normalen Retinazellen sind nicht zerstört.

J.S. Friedenwald, W.C. Owens,
E.U. Owens: Trans. Amer. Ophthalm.
Soc. 49, 207, 1951; Reprint 1952, Fig. 4

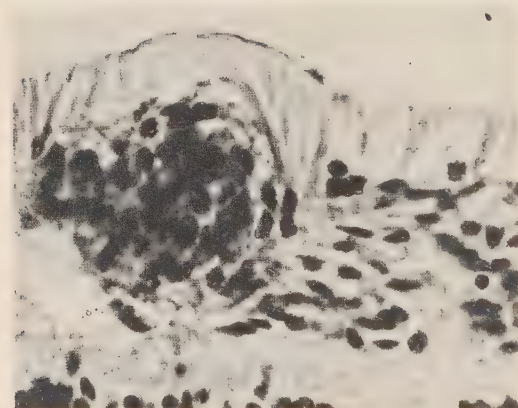


Abb. 2: Starke Vergrößerung der Nervenfaserschicht der Retina: Knäuelartige Endothelproliferation umgeben von "glialen" Zellen.^{*)}

J.S. Friedenwald, W.C. Owens,
E.U. Owens: a.a.O., ebenda, Fig. 5.

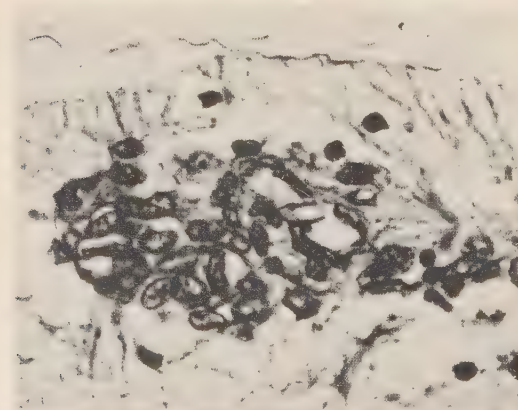


Abb. 3: Starke Vergrößerung proliferierten Kapillarendothels, das eine, einem Glomerulus ähnliche Anordnung zeigt.

J.S. Friedenwald, W.C. Owens,
E.U. Owens: a.a.O., ebenda, Fig. 7.

^{*)} Diese Zellen, von denen zunächst angenommen wurde, dass sie "glialen" Ursprungs sind, werden später als "mesenchymale", spindelförmige Zellen beschrieben. (7, 99).

liares können um die Peripherie des retrolentalen Gewebes gesehen werden. Die Vorderkammer ist charakteristisch flach. Vordere und hintere Synechien sind gewöhnlich vorhanden. Besteht Sekundärglaukom (Sekundärglaukom findet sich in $1/3 - 1/4$ der schweren Fälle und betrifft meist blinde Augen (34)), so können die Augen buphthalmisch werden, oder sind ausgedehnte Synechien vorhanden, so kann Hornhautödem bestehen'.

Das Wachstum eines Auges, das bis zu diesem Grade geschädigt ist, ist gehemmt; es bleibt kleiner als normal und erweckt den Eindruck eines Mikrophthalmus. Das Oberlid, und gelegentlich auch das Unterlid, können bis zu den Palpebraefalten zurückgezogen sein. Enophthalmus kann vorhanden sein.^{+) Kataraktbildung findet sich in ungefähr 3 % der Fälle der Grade IV und V (34).}

'Nur ein Viertel der Kinder mit fortschreitender r.F. bildete bisher partielle oder totale Membranen (Grade IV und V), ein Drittel hinterliess kleinere Restzustände in der Netzhaut oder bildete kleine periphere Gewebsmassen mit Netzhautfalten oder Verzerrung der Papilla n. optici (Grade I, II und III). Der Rest der Kinder erholte sich von der akuten Erkrankung ohne Hinterlassung sichtbarer Restzustände' (251, 252) - s. auch S. 19 und S. 114.

Die histologisch-pathologischen Veränderungen durch retrolentale Fibroplasie (4, 5, 7, 23, 33, 70, 99, 101, 130, 132, 275, 286, 288, 339, 352, 360, 361, 363) nehmen ihren Ausgang von der Nervenfaserschicht der Netzhaut und sind während des Anfangsstadiums auf diese begrenzt. Als erste pathologische Erscheinungen findet man hier - im allgemeinen frühestens in der 2. und 3. Woche des extrauterinen Lebens, und nur sehr selten vor dieser Zeit (99) - einzelne, zunächst in der Gegend der Ora

^{+) FRIEDENWALD (100) glaubt, dass es sich hier nicht um orbitale Veränderungen handelt, sondern um solche mikrophthalmischer Art, durch die der Eindruck von Enophthalmus erweckt wird.}

serrata (7, 70, 131, 132, 360, 361) bzw. des Äquators (33, 288), an Stellen der normalen Gefäßverteilung, umschriebene, gefäßfreie Gebiete mit Anhäufungen von kapillarem Endothel, aus denen sich lokalisiert variköse Kapillarschlingen entwickeln, deren Aussehen ähnlich ist den Glomeruli der Niere. Sie sind umgeben von zahlreichen spindelförmigen Zellen, bilden Nester und schieben die Müller'schen Stützfaser (ohne Zerstörung der normalen Retinazellen) zur Seite, so dass sie von diesen korbartig umgeben sind - s.S. 22, Abb. 1 - 3 -. Die Endothelzellen weisen überschüssiges Zytoplasma auf, sind oft besophil und haben grosse, sich blass färbende Nuclei. Die spindelförmigen Zellen haben sich dunkel färbende, spindelförmige Nuclei und sind in parallelen Reihen zur Retinaoberfläche angeordnet. --- In diesem frühen Stadium ist die Krankheit spezifisch (132, 363), und eines ihrer charakteristischen Merkmale ist die fehlende Zerstörung des die proliferierenden Zellen umgebenden Gewebes. Klingt in diesem frühen Stadium die Krankheit ab, so können in der Nervenfaserschicht der Netzhaut kleine rund- oder ovalgeformte Narben mit knäuelartig angeordneten Fibrillen gesehen werden, erinnernd an die "Glomeruli" des akuten Stadiums. Diese Narben sind (solange keine grösseren Zerstörungen erfolgen) von normalem Retinagewebe umgeben (251).

Kommt es aber nicht zur Rückbildung und schreitet die Krankheit fort, so wird die Nervenfaserschicht der Netzhaut um das Vielfache ihres Normalen verdickt durch die immer mehr zunehmende gliöse bzw. mesenchymale, kapillare und fibröse Proliferation, Kapillardilatation, gelegentlich auftretende kleine Hämorrhagien und umschriebenes Ödem. Nach Kanalisation der zunächst soliden Endothelzellhaufen durchbrechen die neugebildeten Kapillaren, von feinem fibrösen Stroma begleitet, die innere Grenzmembran und breiten sich auf der Oberfläche der Netzhaut aus. Vom Gebiet der Ora serrata aus erfolgt allmähliche Durchsetzung des Glaskörpers mit Ödem, Blutelementen und Fibrozyten (132). Die neugebildeten Gefässe, die sich auf der Netzhautoberfläche ausgebreitet haben, verzweigen sich mit den sie begleitenden ausserordentlich feinen Fibrillen in den Glaskörper, den sie schleierartig durchziehen und ein Bild hervorrufen, das an Retinitis proliferans erinnert. ¹⁾ Kleine Hä-

+) REESE und BLODI (287) sowie FRIEDENWALD (98) glaubten (eine Zeit lang), dass für die Kapillarproliferation von der Netzhaut in den Glaskörper noch ein Sonderfaktor wirksam sein könne.

morrhagien können in und auf der Netzhaut und in dem neugebildeten Gewebe gesehen werden. - Die Ganglienzellschicht und die innere plexiforme Schicht sind intakt (101).

Mit der Weiterentwicklung der Krankheit beginnt, wahrscheinlich bedingt zum Teil durch den transudativen Prozess (99), zum Teil durch Zug des neugebildeten, zur Schrumpfung neigenden gefäßhaltigen Gewebes und einsetzende Glaskörperorganisation (132), die verdickte Netzhaut sich in kleinen Falten abzulösen, wobei das Netzwerk der neugebildeten Gefäße diese Falten überbrückt und ihre Spitzen mit einander verklebt (101).

Die Netzhautablösung beginnt meist peripher (337, 363) vom Gebiet der Ora serrata her und schreitet dabei aber nicht immer nur polwärts, sondern oft auch ziliarkörperwärts fort, das nicht pigmentierte Ziliarepithel in den Ablösungsprozess mit einbeziehend (7, 70, 361, 363). Ist die Ablösung der Pars ciliaris retinae unvollständig, so proliferieren vom Punkte ihrer Ablösung aus die nichtpigmentierten Ziliarepithelzellen entlang den angehefteten Zonulafasern und tragen so zur Bildung der retrolentalen Membran bei. Bei vollständig abgelöster Pars ciliaris retinae wellt sich diese nach vorn und bildet eine doppelte Epithelfalte, neben der es zur Zellproliferation kommt; die abgelöste Pars ciliaris bleibt in Verbindung mit der Pars optica.⁺⁾

Die massiv abgelöste Netzhaut zeigt enggestellte Blutgefäße, degenerative Veränderungen, Nekrose, reparative Fibrose und merkliche Atrophie. Viele der verengten Blutgefäße zeigen hyalinisierte Wände. Innerhalb der Netzhaut finden sich oft - die bereits bekannten - glomeruliartig angeordneten Kapillarendothelzellhaufen und, besonders in den Augen der am meisten unreifen Kinder, Rosetten. Vor oder zwischen den Retinaschichten können Makrophagen gesehen werden, viele von ihnen mit Lipoid beladen, sowie Cholesterin- und Mineralablagerungen. Die Befunde variieren (132, 363).

+) Die Ablösung der Pars ciliaris retinae wird erklärt als mit bedingt durch die Tatsache der noch nicht vollentwickelten Pars plana bzw. der noch ungenügend fixierten Pars ciliaris retinae (7, 70, 352) vor der Zeit des 8. Fetalmonats - s. dazu S.46, b) und S.44/45 Abb.6 - 8.



Abb. 4: Vollständig abgelöste Netzhaut bei retrolentaler Fibroplasie und Verlagerung der Linse bis nahe der Cornea.
P. Braendstrup, E. W. Flensborg: Ugeskr. Laeg. 317 (1953), Fig. 5.

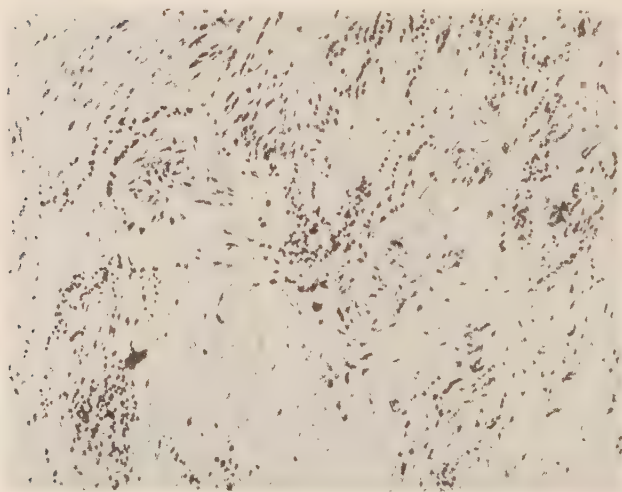


Abb. 5: Spätes Stadium der retrolentalen Fibroplasie mit Atrophie der Netzhaut; Die typischen Knäuel der geschlossenen Kapillaren sind noch zu erkennen.

J. S. Friedenwald, W. C. Owens, E. U. Owens: Trans. Amer. Ophthalm. Soc. 49, 207 (1951); Reprint 1952, Fig. 22.

Mit Fortschreiten der pathologischen Veränderungen wird durch Schrumpfung der retrolentalen Membran die Linse immer weiter nach vorn geschoben und die Vorderkammer zunehmend flacher, bis zum Schluss die Linse die Cornea berührt. Hintere und vordere Synechien können gefunden werden. Das Filterwerk des Kammerwinkels kann teilweise oder ganz verlegt sein. Die Iris kann atrophisch sein.

Die vollständig abgelöste verdickte Netzhaut (mit oder ohne Ziliaranteil) erstreckt sich trichter- oder stammförmig durch den Bulbus, wobei sie mit ihrem schmalen Teil mit der Papille verbunden ist und mit ihrem weiten Teil hinter der Linse liegt und hier, unter Einbeziehung der Processus ciliares, die retrolentale Membran bildet (s. S. 26, Abb. 4) mit den darauf sichtbaren Gefäßen.

In den späten Narbenstadien der r.F. ist die Destruktion der retrolentalen Masse so stark, dass sie nur schwer zu unterscheiden ist von der, gefundenen bei anderen mit Ablösung und Destruktion der Netzhaut einhergehenden Augenerkrankungen. Aber auch jetzt noch können bei eifriger Suche gelegentlich fibröse Reste der intraretinal proliferierten typischen Kapillarknäuel erkannt werden (101, 350) - s. S. 26, Abb. 5 -.

Die Erscheinungen der späten Stadien der r.F. sind nicht mehr spezifisch.

Entwicklung und Verlauf der r.F. zeigen, dass das von TERRY unter diesem Namen beschriebene Krankheitsbild (s. S. 6 ff.) nur eines der vielen Endstadien der Krankheit darstellt, nach dem sie TERRY benannte.

Der Name "retrolentale Fibroplasie" wird, wie das vorstehende Krankheitsbild ausweist, dem Wesen der Krankheit nicht gerecht, wird aber, von TERRY eingeführt, von den Ophthalmologen anerkannt (170, 316) und in die Literatur eingegangen, weiter benutzt, in neuerer Zeit häufig ergänzt durch den Zusatz "Retinopathia praematurorum" (19, 21, 34, 99, 132, 147, 176, 209, 210, 252, 261, 281, 311, 318) und seltener durch diesen oder durch ähnliche Bezeichnungen ersetzt (20, 88, 125, 169).

Die retrolentale Fibroplasie tritt auf

1) meist bilateral

- a) mit der Tendenz gleichschwerer Schädigung beider Augen, kann aber auch

- b) die beiden Augen in unterschiedlicher Schwere schädigen (87, 251, 291, 294, 298),⁺⁾ oder aber auch kann sie auftreten, wenn auch
- 2) seltener, unilateral (119, 167, 232, 251, 264, 291, 294, 309).⁺⁾

Als Begleiterscheinungen der retrolentalen Fibroplasie wurde in einem Teil der Fälle ein häufiges Vorkommen von Hämangiomen, und zwar besonders der Haut beobachtet (154, 180, 274, 275, 280, 287, 316). Diese Beobachtungen konnten jedoch von anderen Autoren (101, 113, 170, 312, 313, 363) nicht bestätigt werden. Andere Nebenfunde bei einem Teil der r.F. -Fälle waren "mental retardation", cerebrale Diplegie, Epilepsie und andere cerebrale Schäden (29, 114, 139, 156, 161, 184, 189, 363). Doch auch diese Befunde konnten von anderen Autoren (170, 240, 242, 311, 316) nicht bestätigt werden, wie auch bei den durchgeführten Hirnstromuntersuchungen bei Kindern mit

+) OWENS (251) fand in seiner von Januar 1948 bis Januar 1952 durchgeführten Untersuchung, dass von 73 Kindern mit r.F.

die akuten Stadien

a) 15 Kinder (20,5 %) in unterschiedlicher Schwere in beiden Augen entwickelten, und

b) 5 Kinder (6,9 %) die Krankheit unilateral bildeten; das Narbenstadium

a) 7 Kinder mit unterschiedlich schweren Restzuständen in den beiden Augen zeigten, und

b) 8 Kinder Restzustände in jeweils nur einem Auge aufwiesen. Ähnlich wie OWENS berichten auch REESE und STEPANIK (291), die 32 Augen o.B. fanden bei Kindern mit den Narbenstadien der r.F. D.h. aber, dass die r.F. hier entweder unilateral aufgetreten war oder das akute Stadium der Krankheit zwar bestanden, sich aber ohne Hinterlassung sichtbarer Restzustände zurückgebildet hatte.

In dem Bericht über das Vorkommen der r.F. im Vereinigten Königreich (294) wird mitgeteilt, dass die an r.F. erkrankten Kinder zum Teil auf einem Auge, zum Teil auf beiden Augen erblindeten.

LERNER (213) berichtet über 2 Fälle von r.F. mit einseitiger Netzhautablösung und Foramenbildung.

r.F. das EEG keine spezifischen Veränderungen aufwies (164). SZEWCZYK (320), FLETCHER (87), GIBBS u. Mitarb. (106) sowie KERR und SCOTT (169) halten es jedoch für möglich, dass derselbe Faktor, der zur Bildung der r.F. führt, unter gegebenen Voraussetzungen auch Störungen im Gehirn auslösen kann (s. S. 81 - 83).

Die Kategorie der Kinder, die retrolentale Fibroplasie bilden können, besteht aus:

1. vorzeitig geborenen Kindern in der weitaus grössten Mehrzahl aller Fälle. Häufigkeit und Schwere des Krankheitsvorkommens stehen in direkter Beziehung zum
 - a) Fetalalter (4,⁺ 80,⁺ 87,⁺⁺) 115, 170, 294, 296, 297, 363, 364,⁺⁺) und
 - b) Geburtsgewicht (4,⁺ 11, 24, 33, 36, 38, 63, 64, 68, 80,⁺ 83, 87,⁺⁺) 114, 115, 116, 140, 169, 170, 171, 178, 250, 251, 291,^x 293, 297, 309, 313, 316, 344, 349, 357,⁺⁺ 363, 364,⁺⁺) wobei eine
 - c) "kritische Periode"^{xx}) zu bestehen scheint

+) Nach Beobachtungen von APPLE (4) entsprechen Fetalalter und Geburtsgewicht nicht immer einander. -

ENGLE u. Mitarb. (80) dagegen fanden Dauerschäden bis zur Erblindung durch r.F. am häufigsten bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht entsprechend einer Gestation von 29 - 30 Wochen.

++) Die Häufigkeit der r.F. und die Schwere der Erkrankung stehen im umgekehrten Verhältnis zum Geburtsgewicht (65, 87, 119, 357, 364) und Gestationsalter (357, 364) - s. dazu auch S. 33, Anm. x).

x) Die Krankheit kann auch vorkommen bei Kindern mit normalem Geburtsgewicht.

xx) APPLE (4) versteht unter "kritischer Periode" 'die Zeit, in der die normale Entwicklung der inneren Retinaschichten in der Peripherie erfolgt: Bei einem Kinde, geboren in der 27. - 28. Fetalwoche sind in der Peripherie die inneren Netzhautschichten, die Ganglienzell- und die Nervenfaserschicht noch im Bildungsstadium; die Gefässe fangen an, die Schicht der Ganglienzellen zu durchbrechen'. - Vergl. dazu auch S. 34-35 u. S. 43-48 mit Abb. 6, S. 44 sowie Abb. 7 und 8, S. 45.

aa) zwischen der 27. - 32. (Fetal-) Woche (4, 80)⁺⁾ bzw. der 29. - 30. (Fetal-) Woche (350)⁺⁺⁾

bb) bei einem Gewicht von 1360 - 1813 g (197,^{x)} 363).

2. Rechtzeitig geborene Kinder bilden nur sehr selten r.F. (70, 129, 170, 262, 291, 300, 362); das Vorkommen bei diesen beträgt ca. 2 % aller Fälle (287).

Die Zeit des Krankheitsausbruchs variiert mit dem Gestationsalter des Kindes und seinem Geburtsgewicht, zu denen sie im umgekehrten Verhältnis steht: Je jünger das Fetalalter des Kindes bei der Geburt und je niedriger sein Geburtsgewicht waren, um so später entwickelt sich die r.F. und umgekehrt (33, 36, 142, 151, 313). Die ersten Augenveränderungen zeigen sich nach der Geburt im Alter des Kindes von Tagen oder wenigen Wochen (235): 2 - 76 Tagen (80, 87); 3 - 8 Wochen (33); etwa zur Zeit des normalen Geburtstermins (235). - Hierzu s. jedoch auch S. 15 - evtl. auch vorgeburtlich -; weiteres s. S. 34/35; S. 51, 5.; 8. S. 57/58; S. 73, 5. b) und dazu S. 81/83.

Für die Diagnosestellung der "retrolentalen Fibroplasie" ist die genaue Kenntnis des Augenhintergrundes des vorzeitig geborenen Kindes unerlässliche Voraussetzung. Es sei deshalb hier kurz rekapituliert:

-
- +) ENGLE u. Mitarb. (80) fanden das höchste Vorkommen von Veränderungen der Netzhautgefäße bei Kindern mit 28 Gestationswochen. Vergl. dazu auch S. 34/35 und Abb. 9, S. 47.
 - ++) Es wird deshalb gefordert, dass die Frauenärzte alle Anstrengungen machen, um die Schwangerschaft über diesen Zeitpunkt hinaus zu verlängern.
 - x) LAMOTTE (197) spricht von einer "crucial" Zeit, in der sich die Kinder befinden, wenn sie das Gewicht von 1360 - 1813 g erreichen. - HEPNER (142) gibt als "typisches" Gewicht für den Krankheitsausbruch 1800 - 2000 g an und schreibt dazu: 'Je kleiner das Kind, um so später manifestiert sich die r.F. und vice versa'.

Erfolgt bei vorzeitig geborenen Kindern die ophthalmoskopische Untersuchung innerhalb der ersten drei Lebenstage, so ergibt sich folgender Befund:

1. Im Normalfalle: (24, 27, 49, 87, 114, 142, 151, 153, 229, 235, 244, 321, 340, 351):

Die Cornea besitzt noch nicht immer ihre normale Transparenz (27)⁺ oder trübt sich sofort, wenn die Lider geöffnet werden (235).

Reste des hyaloiden Systems können vorhanden sein, besonders wenn das Kind sehr viel zu früh geboren wurde (142).

Der Glaskörper kann feine durchsichtige Verdichtungen (142) in Form von Nebel- oder Wolkenbildung (87) aufweisen, die aber keine Trübungen sind (49), und deren zentrale Lage darauf schliessen lässt, dass es sich um noch nicht vollständig resorbierte Reste des hyaloiden Systems handelt; die Sicht auf den Augenhintergrund ist erschwert und oft unscharf. Die beste Sicht wird erhalten bei -10 bis -20 Dioptrien (direkte Ophthalmoskopie) (87).

Die Papilla n. optici ist stets grau-weiss (87, 235) (blass (27)), mehr oder weniger unscharf abgegrenzt und erscheint atrophisch; ihre Form ist oval (gewöhnlich vertikal) oder rund. Gelegentlich können auf der Oberfläche Reste des hyaloiden Systems gesehen werden (321).

Die Gefässe zeigen eine Weite von gewöhnlich $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ der Gefässweite im Augenhintergrund des Erwachsenen, können aber manchmal auch fadenförmig sein (besonders wenn das Geburtsgewicht unter 1601 g ist (142)); sie sind mehr oder weniger zahlreich, verlaufen vertikal, verzweigen sich gewöhnlich dichotomisch und verengern sich nach der Peripherie zu (321), ohne diese aber immer zu erreichen (27, 340).

Die Farbe des Augenhintergrundes kann rot sein, ist aber gewöhnlich orange-rot, manchmal gelblich; häufig sieht man prominentes chorioidales Muster; die Pigmentation kann unregelmässig sein und ist, wenn vorhanden, gewöhnlich grob; die Peripherie kann leicht verfärbt sein, gelegentlich sogar gelblich-weiss oder gelblich-grau, aber nie milchig-weiss (321), sie kann aber auch

+) "... die Durchsichtigkeit der Cornea ist oft herabgesetzt, weil ihre morphologischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften noch anders sind als beim reifen Neugeborenen." (27).

ZU TAFEL III⁺⁾ Normaler Augenhintergrund und seine nachgeburtliche Weiterentwicklung bei Geburtsgewicht des Kindes von 1134 g (Mädchen)

RT = re; LT = li.

A. 1 Woche:

Unreifer Augenhintergrund: Der Glaskörper ist stark wolkig. Papilla n. optici und Gefässe sind schwer erkennbar. Brennpunkt-Dioptrie -20.

Dieser Augenhintergrund bleibt für die Dauer von 3 Wochen unverändert ausser Dioptrieschwankungen (-5 bis -20).

B. 4 Wochen:

Übergangsstadium des Augenhintergrundes: Der Glaskörper hat sich aufgehellt. Die Papilla n. optici ist gut abgegrenzt. Die Blutgefässe sind grösser und zahlreicher, aber noch immer vertikal verteilt, -8 Dioptrien.

(Einige Tage vor Anfertigung dieses Bildes war das Übergangsstadium noch deutlicher erkennbar.)

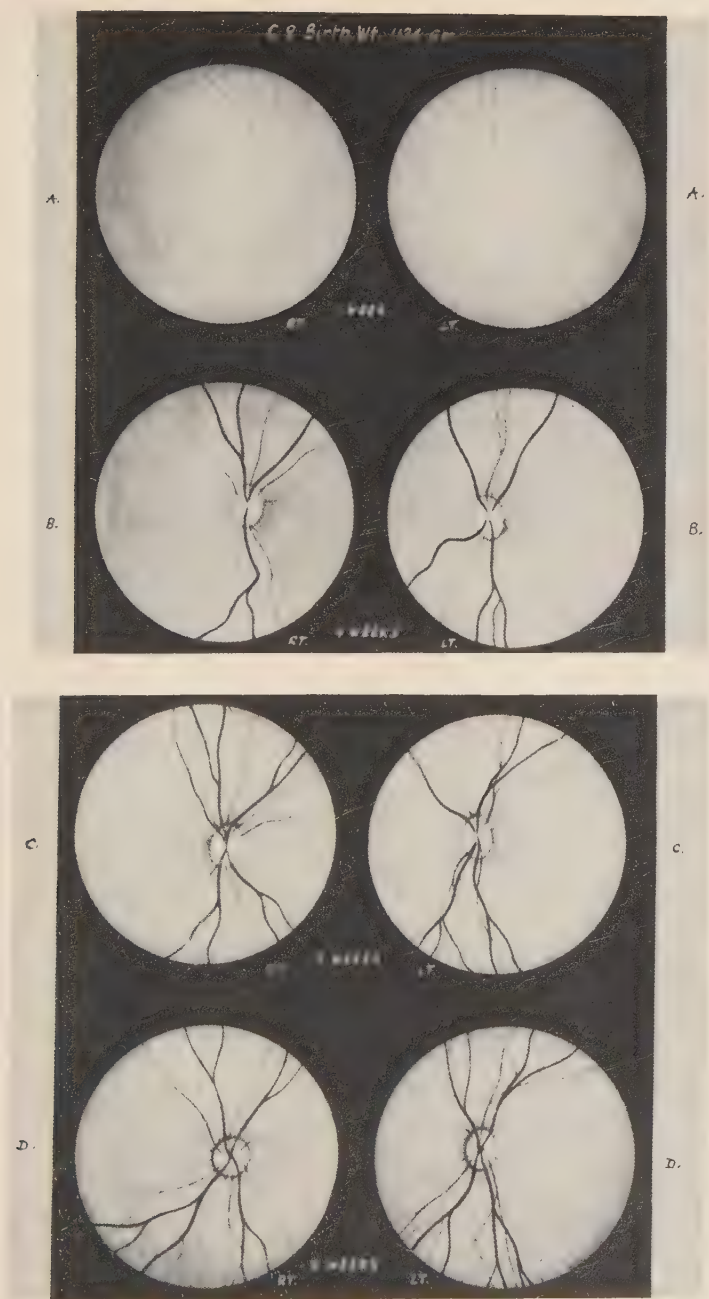
C. 5 Wochen:

Reifer Augenhintergrund: Der Glaskörper ist klar. Die Papilla n. optici ist mehr gerundet, scharf abgegrenzt und ist an ihrem Rande ebenso wie die Netzhaut pigmentiert. Die Gefässe sind scharf abgegrenzt, zeigen vermehrte Verzweigung und in den temporalen und nasalen Gebieten grössere Blutfüllung. -6 Dioptrien.

D. 9 Wochen:

Normaler Augenhintergrund: (wie er gesehen wird bei rechtzeitig geborenen Kindern): Es haben keine bedeutenden Veränderungen während der vorausgegangenen letzten 4 Wochen stattgefunden ausser einer weiteren Rundung der Papilla n. optici und weiterer Verzweigung der Blutgefässe. -3 Dioptrien.

+) M. C. FLETCHER: J. of Pediatr. 43, 499 (1953), Plate I.



TAFEL III

Pseudoablösung zeigen: Die Peripherie ist schiefergrau und die Gefäße in diesen Gebieten erscheinen 1-8 Dioptrien erhaben. Die Pseudoablösung ist gekennzeichnet dadurch, dass sie im "Übergangsstadium" (s. unten) auftritt, nie begleitet ist von anderen Erscheinungen der r.F. und eine charakteristisch schiefergraue Farbe hat (87).^{+))}

Hämorrhagien gehören n i c h t zum normalen Befund; sie werden jedoch nicht selten gesehen bei Untersuchungen kurz nach der Geburt: s t r i c h förmige Hämorrhagien in der Nähe des hinteren Pols können durch Trauma entstanden sein (321).

Prämatüre Pseudomyopie wird häufig gefunden (49, 87, 119).⁺⁺⁾

Wie die vorstehenden Ausführungen erkennen lassen, variiert das Aussehen des Augenhintergrundes bei vorzeitig geborenen Kindern. Im Einzelfalle hängt der Befund ab vom Geburtstermin bzw. dem Geburtsgewicht,^{x)} d.h. dem Reifezustand des Kindes bzw. seiner Augen bei der Geburt. FLETCHER^{xx)} unterscheidet deshalb nach den von ihm gemachten Befunden zwischen "unreifem" Augenhintergrund, einem Augenhintergrund, der sich im "Übergangsstadium" befindet, dem "reifen" und dem "normalen" Augenhintergrund - s.S. 32, Tafel III, Abb. A - D -. In seiner Untersuchungsreihe^{xx)} waren a l l e Kinder mit Geburtsgewicht von unter 1000 g, sowie die Mehrzahl aller Kinder mit Geburtsgewicht von weniger als 1250 g und fast die Hälfte der Kinder mit Geburtsgewicht von 1500 g mit unreifem Augenhintergrund geboren - s.S. 32,

+) Bei echter Ablösung zeigt die Netzhaut eine charakteristisch hellgelbe oder grün-gelbe Farbe, und die Ablösung ist begleitet von anderen Erscheinungen der r.F.

++) S. auch S. 19, Anm. +++).

x) Nach den gemachten Beobachtungen scheint das jeweilige Entwicklungsstadium der Augen bei der Geburt mehr im Zusammenhang mit der Geburtsgewicht zu stehen als mit dem Alter des Kindes (87).

xx) FLETCHER (87) untersuchte und kontrollierte von April 1950 bis Januar 1953 fortlaufend die Augen und ihre nachgeburtliche Weiterentwicklung von 320 vorzeitig geborenen Kindern, von denen 223 Kinder ein Geburtsgewicht von weniger als 1700 g und 97 Kinder ein solches von 1701 - 2500 g hatten.

Tafel III, Abb. A -. 15 % der Kinder wurden mit einem im Übergangsstadium befindlichen Augenhintergrund geboren - s.S. 32, Tafel III, Abb. B -. Alle Kinder mit Geburtsgewicht von über 2000 g hatten bei der Geburt einen reifen Augenhintergrund - s.S. 32, Tafel III, Abb. C -.

Alle Augen vorzeitig geborener Kinder machen den gleichen nachgeburtlichen Entwicklungsprozess durch: Unreife - Übergangsstadium - Reife; oder: Übergangsstadium - Reife (wie aufgezeigt S. 32, Tafel III, Abb. A - C). Dabei bleibt nach der Geburt das Stadium der Unreife bis zu etwa 3 Wochen unverändert bestehen (s.S. 32, Tafel III, Abb. A), tritt dann ein in das Übergangsstadium (s.S. 32, Tafel III, Abb. B), das gewöhnlich nach 1 - 2 Wochen (manchmal später) zur Reife führt. (s.S. 32, Tafel III, Abb. C).

Durchschnittlich gebrauchen Kinder mit Geburtsgewicht von weniger als 1000 g 43 Tage, Kinder mit Geburtsgewicht von 1500 - 1750 g 9 Tage bis zur Erlangung der Reife.

Nach Erreichung der Reife -s.S. 32, Tafel III, Abb. C- können die Augen ihr normales Aussehen behalten - s.S. 32, Tafel III, Abb. D -, oder aber kann es zu ausserordentlich bedeutsamen Veränderungen des Augenhintergrundes kommen: Aus bisher noch unbekannter Ursache⁺⁾ bilden sich die frühen Erscheinungen der r.F.: Der Glaskörper, der klar war, wird wolkig, die Ränder werden verwischt und die Netzhaut wird ödematös; die Venen erweitern sich und die Arterien werden geschlängelt, wobei die Schlängelung der Arterien aber auch nicht selten den übrigen Erscheinungen vorausgeht und vor Vollendung der Reife gesehen werden kann. Die Zahl der Kapillaren nimmt zu sowohl in der Peripherie als auch am Papillenrande. Kleine Hämorrhagien mögen gesehen werden in den ödematösen Gebieten. Die Augen zeigen grössere Blut- und Flüssigkeitsfülle und Spannung bei der Palpation. Iritis mag vorkommen.

+) FLETCHER (87) schreibt dazu: "From the observations reported herein, the disease, retrolental fibroplasia, appears to result from an as yet unknown factor or series of unknown factors affecting an immature eye which is passing through a period of critical differentiation and maturation." (S. 522).

Die Tiefe der Vorderkammer variiert. Die Veränderungen können mehrere Wochen bestehen bleiben, um dann allmählich zu verschwinden, oder aber die Schädigung kann fortschreiten zu den schweren Stadien der r.F.⁺⁾

Das Alter des Kindes bei Manifestwerden der ersten pathologischen Veränderungen hängt ab von dem Reifegrad der Augen bei der Geburt bzw. dem Geburtsgewicht: Das Kind ist bei Krankheitsausbruch um so älter, je niedriger sein Geburtsgewicht war (s. auch S. 30).⁺⁺⁾

Die (im vorstehenden skizzierten) Beobachtungen FLETCHER's (87) sind geeignet, einiges Licht auch auf die in der Literatur mehr oder weniger umstrittenen sogenannten

2. Grenzfälle zu werfen, wie auch umgekehrt diese die Befunde FLETCHER's zum Teil beleuchten.

+) Von 320 Kindern bildeten 86 Kinder r.F., davon 38 Kinder ausge-dehntes Netzhautödem und Netzhautablösung sowie bösartige Hämorrhagien. Signifikant ist, dass die kleinsten Kinder und jene, die mit unreifen Fundi geboren wurden, diejenigen waren, die eine r.F. bildeten, die mit Erblindung endete (87).

++) Durchschnittliche Anzahl der Lebenstage von 245 vorzeitig geborenen Kindern, während derer die Fundi fortschritten durch die Stadien der präretrolentalen Fibroplasie, der akuten r.F. und der narbigen r.F. oder sich zum Normalen zurückbildeten(87):

Geburts- gewicht g	Entwicklungsstadien d.			r.F.I	Narben- stadium	Rückbildung zum Normalen
	Augen					
	Übergangs- stadium	Reife- zustand				
			Anzahl der Tage			
Unter 1000	43	51	63	150	91	
1001-1250	23	34	45	144	85	
1251-1500	15	20	51	150	71	
1501-1750	9	13	42	114	75	
1751-2000	7	8	31		50	
2001-2500	alle reif					

Bei den Grenzfällen handelt es sich um folgende

a) ophthalmoskopisch gesehene Veränderungen des Augenhintergrundes (19, 119, 151, 153, 321, 349), ähnlich oder identisch mit den frühen Erscheinungen der r.F.: Gefäßveränderungen, Ödeme, Netzhaut- und Papillenverfärbung sowie Hämorrhagien. Dabei können von diesen Erscheinungen nur die eine oder andere oder auch mehrere in verschiedenen Kombinationen oder alle zusammen auftreten. Sind die Veränderungen leichter Natur, so verschwinden sie nach 1 - 3 Tagen, sind sie schwererer Art, so können sie wochenlang bestehen bleiben.

Diese vom Normalen abweichenden Befunde werden in der Literatur teils als pathologische Erscheinungen gewertet (321), teils für Variationen im Rahmen des Normalen gehalten (7, 352) bzw. als normale Entwicklungsstadien oder Unreife der Augen angesehen, von denen aus es zu einer totalen r.F. kommen kann (151, 186, 349).

b) Die Sektionsbefunde in den Augen totgeborener oder kurz nach der Geburt gestorbener vorzeitig geborener Kinder lassen erkennen: 'Die sich normal entwickelnde Netzhaut des Fetus zeigt einen bestimmten Grad endothelialer und mesenchymaler Proliferation als einen Prozess in der normalen Gefässentwicklung der Netzhaut und birgt somit die Matrix der r.F. in sich. Die Diagnose hängt von dem Grade der Proliferation ab. Hier liegt die Grenze zwischen normalem und anormalem Wachstum. Und obgleich gelegentlich Proliferationen gesehen werden können, die über das Mass des üblichen hinausgehen, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob dadurch die Grenzen der normalen Variation überschritten sind. Eine Unterscheidung zwischen normaler und anormaler Gefässproliferation kann mit Sicherheit nicht eher gemacht werden, als bis das gefäßbildende Gewebe sich entweder in den Glaskörper erstreckt oder bis zu einem bestimmten Grade im hinteren Polbereich proliferiert, wo die Gefäßbildung in den letzten Monaten des intrauterinen Lebens sich ihrer Vollendung nähern sollte'. (7).

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen aus seinen Befunden (13 % der Augen von 100 vorzeitig geborenen Kindern zeigten ungewöhnliches angioplastisches Wachstum, und zwar am häufigsten bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht) kommt WARD (352), der u. a. darauf hinweist, dass 'ein gewisser Grad der Überproduktion des primitiven gefäßbildenden Gewebes in der normalen Entwicklung ein übliches Merkmal ist'.

Um den Beginn des akuten Stadiums der retrolentalen Fibroplasie feststellen zu können, müssen die vorzeitig geborenen Kinder von Geburt an wöchentlich einmal ophthalmoskopisch untersucht werden (34, 87). Dabei kann bei Auftreten verdächtiger Augenhintergrundsveränderungen nicht schon nach einmaliger ophthalmoskopischer Untersuchung die Diagnose "retrolentale Fibroplasie" gestellt werden. Zur Sicherung der Diagnose müssen Entwicklung und Verlauf der Krankheit beobachtet werden durch laufende ophthalmoskopische Untersuchungen, die vorzunehmen sind mindestens wöchentlich einmal (21, 24, 34, 87, 151), wenn der Allgemeinzustand des Kindes es zulässt, 2 - 3 mal wöchentlich (34) und, wenn erforderlich täglich (245, 248, 321, 357).

Die ophthalmoskopische Untersuchung hat in guter Mydriasis zu erfolgen:

Maximale Dilatation der Pupille:

2,4 %iges Homatropin und

5,0 %iges Neosynephrin

1 Tropfen von jeder Lösung 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn eingeträufelt.

(Bei mehreren tausend Gelegenheiten erfolgreich erprobt - SZEWCZYK, 321). - Oder

2,0 %ige Homatropin-hydrobromid-Lösung und

10,0 %ige Phenylephrin (Neosynephrin) -hydrochlorid-Suspension.

Je 1 Tropfen 1 Stunde vor Untersuchungsbeginn eingeträufelt (BLODI, 34). - Oder

1,0 %iges Neosynephrin-hydrochlorid und

10,0 %iges Homatropin-hydrobromid

2 Tropfen von jeder Lösung 30 - 60 Minuten vor Untersuchungsbeginn eingeträufelt (WEINTRAUB 357).

Während BLODI (34) empfiehlt, die Anwendung von Atropin zu vermeiden, untersuchte FLETCHER (87) mehrere hundert Kinder mittels direkter Ophthalmoskopie in befriedigender Mydriasis nach Anwendung frischer Atropinlösung 1 : 5000.

Nach Fütterung ist das Kind meist geduldig, und die Untersuchung erfolgt an einem brusthohen Tisch, wobei die Schwester das Kind hält. -

Die oft sehr kleinen Lidspalten werden mit Daumen und Zeigefinger offengehalten, oder es wird ein kleiner Lidsperrer in die untere Übergangsfalte eingelegt und von der Schwester gehalten.

Bei der Erstuntersuchung sind die Verhältnisse der Cornea, Iris und Linse zu beachten, sodann und bei den folgenden Untersuchungen ist die Aufmerksamkeit auf den Augenhintergrund zu richten: Dieser erscheint manchmal fleckig. Die Ursache hierfür kann sein, entweder die Ansammlung von Schleim auf der Oberfläche der Cornea (kann durch Reiben des Oberlides auf der Cornea oder mittels eines in Salzlösung angefeuchteten Lappchens beseitigt werden) oder das Vorhandensein von Resten der Tunica vasculosa lentis (die aber gewöhnlich eine zufriedenstellende Untersuchung zulassen). Mit dem Ophthalmoskop ist zunächst auf die Klarheit des Glaskörpers zu achten, dann die Papilla n. optici zu kontrollieren und die Gefässe am hinteren Pol. Die Äquatorgegend wird überschaut und die P e r i p h e r i e s e h r s o r g f ä l t i g studiert (da hier die ersten pathologischen Veränderungen erscheinen können). ⁺⁾ Besondere Aufmerksamkeit ist zu richten auf Grösse und Schlingelung der Gefässe, ihre normale oder anormale Anzahl und Vorhandensein oder Fehlen von Retinaödem. - Während des akuten bzw. fortschreitenden Stadiums der Krankheit ist auch auf die vorderen Abschnitte, Chorioidea und Sklera zu achten (in der Literatur werden u. a. von SZEWCZYK (321) manchmal chorioidale Kongestion und Verdünnung der Sklera bei den mikroskopischen Studien der r.F. erwähnt). - Zeigt der Augenhintergrund keine pathologischen Veränderungen und hat ein normales Aussehen, so genügt alle 2 Wochen eine Untersuchung und die Beobachtung kann nach 3 Monaten eingestellt werden (34).

⁺⁾ Auf die Schwierigkeit, die ersten Krankheitserscheinungen zu erkennen, wenn sie in der äussersten Peripherie der Netzhaut auftreten, weist Reese (274) ausführlich hin: Selbst beim Erwachsenen, der unter den besten Bedingungen untersucht wird, bleiben 4 mm der Retinaperipherie dem Blick mit dem Ophthalmoskop unzugänglich.

Differentialdiagnostisch sind alle Augenerkrankungen zu berücksichtigen, die - wie die retrolentale Fibroplasie - zu Ablatio retinae und Organisation des Glaskörpers führen. Werden Entstehen und Entwicklung der r.F. von Anfang an beobachtet,⁺⁾ so sind die sukzessiven pathologischen Veränderungen und der Verlauf der Krankheit so charakteristisch (39), dass sie mit keiner anderen Krankheit verwechselt werden kann (33, 170, 235). Wird die r.F. jedoch erstmals in ihren fortgeschrittenen oder späten Stadien gesehen, so können Stränge im Glaskörper, ablatiofalciformisähnliche Bilder und partielle oder totale Membranen nicht ohne weiteres pathognomonisch gewertet werden und die Diagnosestellung ist erschwert. In den fortgeschrittenen und späten Stadien der r.F. sind, je nach dem Stadium, das die Krankheit erreicht hat, folgende Augenkrankheiten differentialdiagnostisch zu berücksichtigen: Coats' disease (Retinitis exsudativa externa) (27, 102, 242, 244, 363); metastatische (septische) Endophthalmitis (184, 275, 363); einfache Retinitis septica (184, 275, 363); Periphlebitis tuberculosa mit Retinitis proliferans (184); Veränderungen des Augenhintergrundes bei Toxoplasmose (27, 284, 342, 343, 363) und Anaemie (321); Embryopathia rubellosa (183, 284); Chorioretinitis syphilitica bei kongenitaler Lues (184); massive, seröse periphere Chorioiditis (128); primäre oder sogen. idiopathische Retinaablösung (70); Retinoblastome (5, 27, 33, 66, 72, 88, 101, 170, 184, 234, 244, 272, 275, 322, 359, 363); Pseudogliom (5, 72, 88, 170, 194, 244, 322, 342, 363); Angiomatosis retinae cystica (Morbus v. Hippel-Lindau) (102, 242, 244, 273, 303, 363); kongenitale Retinafallen (184); Retinadysplasie (5, 27, 33, 102, 278, 286, 287); kongenitale encephalo-ophthalmische Dysplasie (154, 183, 184); Persistenz und Hyperplasie des primären Glaskörpers (5, 27, 33, 70, 102, 275, 278, 286, 287, 342, 360, 363); Persistenz der A.hyaloidea und Tunica

+) Dazu ist - wie bereits gesagt - eine regelmässige Kontrolle des Augenhintergrundes in der postnatalen Periode unerlässlich (s.S. 37, oben) bis zum Alter des Kindes von 3 Monaten; nach dieser Zeit ist, wenn bis dahin das fortschreitende bzw. akute Stadium der r.F. nicht eingesetzt hat, kaum noch mit der Bildung der Krankheit zu rechnen (s. jedoch auch S. 15); hat die Bildung der r.F. eingesetzt, so ist regelmässige Kontrolle des Augenhintergrundes bis zur Abheilung der Krankheit - was im allgemeinen bis zum Alter des Kindes von 6 - 7 Monaten der Fall ist - erforderlich.

vasculosa lentis (25, 207, 287, 323 - 335); Cataracta congenita (5, 72, 244, 264).

Da die vorstehend genannten Krankheiten - mehr oder weniger - gut bekannt und in Lehrbüchern oder sonst ausreichend abgehandelt sind (3, 16, 89, 146, 241, 292, 304), sollen hier aus Raumangel nur jene Krankheiten besprochen werden, mit denen die r.F. - über das erste halbe Jahrzehnt ihres Bekanntseins hinaus - fast ständig verwechselt wurde:

1. Persistenz und Hyperplasie des primären Glaskörpers (Tunica vasculosa lentis) (275, 285, 286, 287) ist eine selten vorkommende, kongenitale, unilaterale Augenschädigung, unabhängig von vorzeitiger Geburt. Klinischer Befund: Das betroffene Auge kann normale Grösse haben, ist aber oft etwas kleiner als das andere Auge. Hinter der Linse: weisse, leicht gelblich-rosa getönte Membran, in der Mitte am dichtesten und mit vom Zentrum aus radiär verlaufenden Blutgefässen. Die verlängerten Processus ciliares sind in der Membran- bzw. Pupillenperipherie sichtbar. Durch die nach der Peripherie zu verdünnte Membran können Augenhintergrund oder roter Fundusreflex und gewöhnlich eine persistierende A. hyaloidea gesehen werden. Hämorrhagien können vorhanden sein. Die Linse zeigt evtl. hintere Polkatarakt - entstanden durch Schädigung der Linsenkapsel gegenüber der Stelle des undurchsichtigen Gewebes - und kann allmählich vollständig undurchsichtig werden. Besteht eine intumeszente Katarakt, so kann durch Vorverlagerung des Linsen-Iris-Diaphragmas die Vorderkammer abgeflacht und vollständig aufgehoben werden. Synechien und Sekundärglaukom können vorhanden sein oder folgen. (In diesen Fällen ist die wahre Natur der Krankheit verdeckt.) Histologischer Befund: Die klinisch gesehene retrolentale Masse findet sich meist bei Vorhandensein der A. hyaloidea. Sie besteht aus einem dichten fibrösen, pyramidalgeformten, mit der Breitseite an der hinteren Linsenfläche liegenden Gewebe, das nach der Peripherie zu dünner wird, das Pupillargebiet mehr oder weniger vollständig verdeckt und mit den verlängerten Ziliarfortsätzen verwachsen, aber ohne Verbindung mit dem Ziliarkörper ist (275). In dem Gewebe selbst können Gebilde mesodermaler Herkunft gefunden werden: glatte Muskulatur, Knorpel, Fett, Blutgefässe. - Die Pars optica ist nicht abgelöst, zeigt histologisch alle ihre Elemente, und Macula mit Fovea sind intakt; die Netzhaut er-

scheint funktionstüchtig. (Theoretisch sollte es deshalb möglich sein, das undurchsichtige retrolentale Gewebe, das oft das ganze Pupillargebiet verdeckt, operativ zu entfernen, um dem Auge die Funktionsmöglichkeit zu geben (275)).

Manchmal jedoch dringt das hyperplastisch embryonal-fibröse Gewebe in den Rand des Augenbeckers ein und bleibt adhärent dem wachsenden Retinasaum. In diesen Fällen kommt es dann durch Zug der hyperplastischen Masse zu einer echten Ablatio der Pars optica retinae (die Pars ciliaris retinae bleibt in situ) (70).

2. Retinadysplasie (286, 287)⁺⁾ ist eine selten vorkommende, kongenitale bilaterale Augenanomalie, die sich bei der Geburt selbst manifestiert (im allgemeinen) bei rechtzeitig geborenen Kindern (d. h. ohne Beziehung zu vorzeitiger Geburt) und begleitet ist von cerebraler Agenesie sowie kongenitalen Anomalien anderer Körperorgane.

Klinischer Befund: Mikrophthalmie verschiedener Grade. Dichte, undurchsichtige retrolentale Masse. Kein Einblick in den Fundus. Die Linse kann anfangs klar sein, wird aber gewöhnlich kataraktös. Synechien, Abflachung der Vorderkammer und Sekundärglaukom können vorhanden sein oder folgen. Beide Augen sind im gleichen Grade betroffen.

Histologisch-pathologischer Befund: Die retrolentale Masse besteht aus dem (teilweise) persistierenden (bindegewebig gewordenen) primären Glaskörper und der Netzhaut, die teilweise oder ganz abgelöst, Falten bildet oder in das hinter der Linse liegende Gewebe eingebettet und dysplastisch ist: Missbildung der Retinaelemente und Bildung von Rosetten. - Der sekundäre Glaskörper ist nur mangelhaft gebildet oder fehlt vollständig. - Weitere Augenanomalien können gleichzeitig vorhanden sein, wie Kolobome der Uvea oder des N. opticus, Missbildungen des Kammerwinkels, retrobulbäre Zysten u. ä.

Begleiterscheinungen: Anomalien anderer Körperorgane, besonders Gehirn, Herz, Gefäß-System und Skelett.

Von der vorstehend nach REESE und BLODI (286, 287) aufgezeigten Retinadysplasie dürfte sich die von KRAUSE (184) beschriebene

3. kongenitale encophalo-ophthalmische Dysplasie wohl hauptsächlich nur dem Namen nach unterscheiden. KRAUSE nannte die Krankheit

⁺⁾ S. auch S. 11, Anm. +).

"encephalo-ophthalmische Dysplasie" wegen der mit ihr sehr häufig verbundenen ganz ähnlich gearteten Gehirnanomalien (s. S. 11).

REESE und BLODI dagegen stellten heraus, dass die gefundene Augenmissbildung mindestens ebenso häufig wie mit Gehirnmissbildungen auch mit anderen Organ- und Körpermissbildungen, und zwar besonders des Herzens, Skeletts und Gefäß-Systems einhergeht. Sie halten deshalb die Bezeichnung "encephalo-ophthalmische Dysplasie" nicht für gerechtfertigt und setzten dafür den Namen "Retinadysplasie", da die Augenschädigung durch eine Dysplasie der Netzhaut charakterisiert ist (286). Vergl. dazu jedoch auch S. 83, Anm. +)

Die Suche nach der U r s a c h e der retrolentalen Fibroplasie zeigte bisher folgende Ergebnisse:

- I. Alter der Eltern (108, 171, 300, 316), hereditäre Komponenten (5, 72, 154, 184, 207, 300), Rh-Faktor (59, 109, 171, 187, 264, 316, 363), Schwangerschaftszahl (59, 108, 171, 184, 300, 301, 316, 342), multiple Geburten (16a, 38, 59, 80, 109, 170, 171, 173, 178, ⁺) 184, 221, 234, 300, 316, 358), spezifische Infektionskrankheiten und Allgemeinerkrankungen der Mutter sowie ihre medikamentöse Behandlung während der Schwangerschaft (59, 60, 108, 157, 171, 178, 184, 197, 293, 300, 316, 342), Röntgenbestrahlung (220) der Mutter während der Schwangerschaft (68, 171, 342), Ursachen vorzeitiger Geburt (294), Art der Geburt (108, 171, 316, 342), Geburtsdauer (108, 300, 342), Rasse (80, ⁺⁺ 87, ⁺⁺) 142, 170, 178, 184, 251, 316, 363), Geschlecht (38, 64, 87, ⁺⁺) 108, 169, 170, ⁺⁺) 171, 178, 184, 234, 251, 294, 300, ⁺⁺) 309, 313, 316),

+) Bei Zwillingen und Drillingen war das Vorkommen der akuten Form der r.F. um 1 1/4 mal, und das der narbigen r.F. um 3 mal höher als bei einzeln geborenen Kindern (178). Das häufigere Vorkommen der r.F. der multipel geborenen Kinder wird auf ihre grössere Unreife zurückgeführt (300).

++) Ein signifikant (87) höheres Vorkommen der r.F. wurde gefunden bei weissen Kindern (87, 170) und bei Knaben 87, 170, 300). Es

vorzeitige Lichteinwirkung (59, 138, 218, 363), Fütterungsbeginn (65, 83, 363), unterschiedliche Fütterung von Mutter- und Kuhmilch (58, 60, 140, 143, 187, 188, 214, 215, 267, 295), Nahrungsmangel (134), Verabreichung von wasserlöslichen Multivitaminen und Eisen (64, 65, 83, 139, 171, 173, 174, 176, 181, 293), Vitamin-A-Mangel (50, 83, 162, 174, 215, 234, 243, 287, 353, 354, 363), Vitamin-E-Mangel (37, 73, 83, 88, 109, 173, 174, 176, 194-197, 234, 243, 244, 246, 249, 250, 277, 287, 293, 300), Unausgeglichenheit des Verhältnisses von Vit. E und A durch Supplementär-Vit. - A (83, 243), Vit. -D-Mangel (65, 168, 173), Bluttransfusionen (222), Virusinfektion (29, 171, 176, 208, 215, 273, 363), U.V. - Raumbestrahlung (47, 336), Wachstumsschnelligkeit (127) und angestiegene Überlebensrate der Kinder (37, 39, 112, 132, 139, 163, 171, 194, 195, 215, 218, 273, 279, 356, 363) konnten als ätiologische Faktoren ausgeschlossen oder zum Teil nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

II. A. Die Prüfung der Reifeverhältnisse des Auges ergab:

Die Entwicklung der Netzhaut und ihrer Gefässe ist bei vorzeitig geborenen Kindern noch nicht abgeschlossen - s.S. 30/31 -.

1. Ophthalmoskopischer Befund:

Die Unreife⁺ der Augen ist um so grösser und kommt um so häufiger vor, je niedriger das Geburtsgewicht der Kinder ist (87). - s.S. 46, Anm. x).

2. Histologischer Befund:

a) Die Nervenfasern- und Ganglienzellschicht sind während des 7. Fetalmonats an der äussersten Peripherie der Retina noch nicht gebildet (4, 168a, 222a).

wird angenommen, dass das unterschiedlich hohe Krankheitsvorkommen auf die grössere Reife pro kg/Körpergewicht der Neger (80, 87) und die unterschiedliche Vitalität bzw. die verschiedenen hormonellen Einflüsse und unterschiedliche Reife der Geschlechter zurückzuführen ist (38, 80, 87, 300). OWENS(251) u. a. fanden keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen der r.F. zwischen den Rassen und Geschlechtern.

+) Über die Begriffe "Unreif", "Übergangsstadium" und "reif"
s.S. 33 und S. 32, Tafel III.

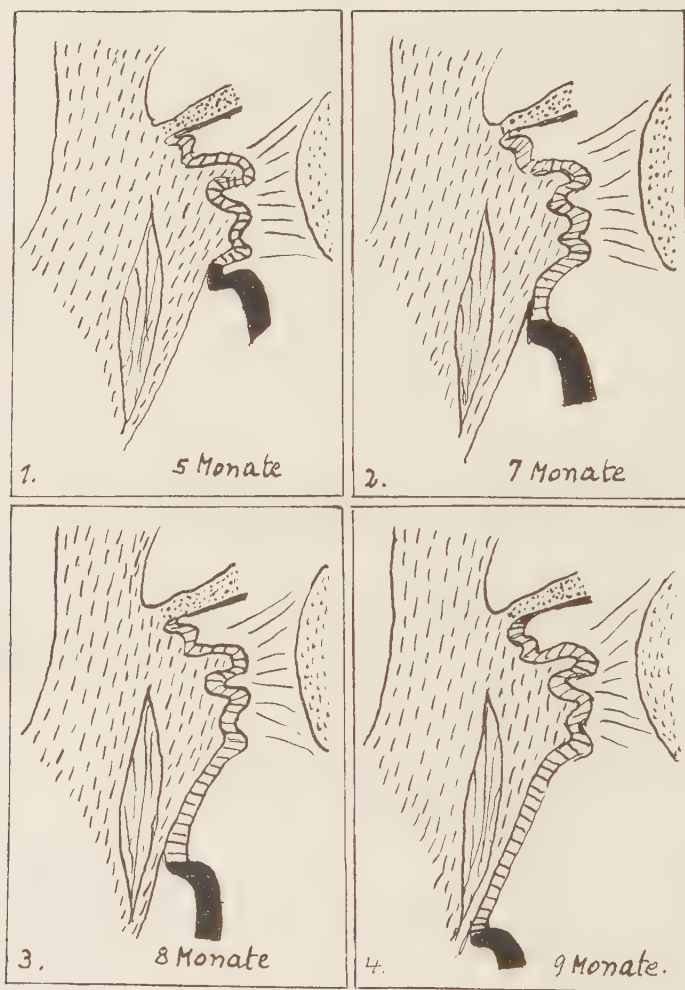


Abb. 6: Entwicklung der Pars plana des Ziliarkörpers und der oralen Retina.

B. A. Ward: Brit. J. Ophthalm. 38, 445 (1954), Fig. 10.

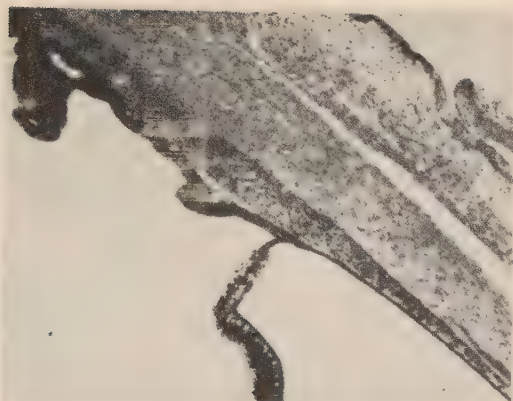


Abb. 7: Die Ora serrata auf der Höhe des Ziliarmuskels eines vorzeitig geborenen Kindes (22 Wo. Gestatio).

J. M. Dixon u. E.V. Paul: Amer. J. Ophthalm. 34, 182 (1951), Fig. 1.



Abb. 8: Die Ora serrata an der hinteren Grenze der vollentwickelten Pars plana eines rechtzeitig geborenen (reifen) Kindes bei der Geburt.

J. M. Dixon u. E.V. Paul: a.a.O., ebenda, Fig. 2.

- b) Die Bildung der Pars plana ist vor dem 8. Fetalmonat noch nicht vollendet (4, 70, 352) - s. hierzu auch S. 44 und 45, Abb. 6 - 8.
- c) Die vom hinteren Pol aus sich entwickelnden Gefäße erreichen den Äquator in der 19. - 28. Fetalwoche, die Nähe der Ora serrata in der 29. - 35. Fetalwoche und entwickeln sich weiter zwischen Äquator und Ora serrata bis zur 40. Fetalwoche (10 - 12, 215, 352).⁺
- d) Die Bildung der normalen Kammerwinkelverhältnisse erfolgt erst im letzten Gestationsmonat. Bis dahin zeigt das Auge erhöhten Druck (71, 72).

3. Der Stoffwechsel der Netzhaut ist noch wenig erforscht. Doch konnte festgestellt werden: Die embryonale Retina zeigt im Gegensatz zu der reifen Retina tief basisch färbende Eigenschaften, d.h. ihre noch in der Entwicklung befindlichen Zellen reagieren auf chemische Einflüsse abweichend von ihren reifen Zellen (130). Ebenso scheint ihre anaerobe Glykolyse

- x) Ophthalmoskopische Untersuchungsbefunde bei 177 vorzeitig geborenen Kindern verschiedener Geburtsgewichte, erhalten 0 - 14 Tage nach der Geburt (87):

Geburtsgewicht g	Entwicklungsstadium des Augenhintergrundes		
	Unreif :x)	Übergang xx)	Reif xx)
% Kinder			
Unter 1000	100	0	0
1001-1250	84	13	3
1251-1500	45	26	29
1501-1750	19	21	60
1751-2000	0	20	80
Über 2000	0	0	100

- +) Diese chronologische Entwicklung der Netzhautgefäße wurde gefunden in einer Serie von Feten, erhalten durch Hysterotomia oder Totgeburt. Die vergleichsweise durchgeführte Untersuchung von Augen lebendgeborener Kinder im Alter von 2 - 12 Tagen zeigte dieselben zeitlichen Variationen in der Gefässentwicklung, jedoch in einigen Fällen Verzögerung in der Vascularisierung der Ora serrata.(352).

xx) S. S. 43, Anm. +).

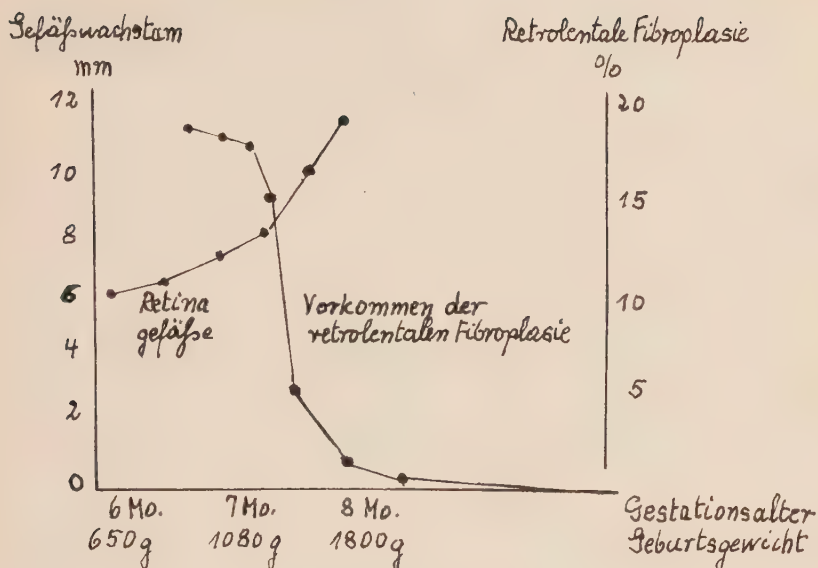


Abb. 9: Korrelation zwischen Vorkommen der retrolentalen Fibroplasie und dem Reifegrad der Retinagefäße, basiert auf dem Gestationsalter. (Nach klinischen Daten, gesammelt von Juli 1948 bis Dezember 1950).

A. Patz: Amer. J. Ophthalm., 38, 291 (1954), S. 303;
Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 59, 25, (1955),
(Reprint) Jan. - Febr. 1955, S. 30, Fig. 10; -
Pediatrics (Springf.) 19, 504 (1957), Fig. 15.

besonders hoch zu sein (15b, 41, 42). Weiter werden Polysaccharide-Granula, PAS' positiv, gefunden in der menschlichen Fetalretina zur Zeit der Gefässentwicklung, während sie nicht gefunden werden in den Augen rechtzeitig lebend geborener Kinder oder Erwachsener (7, 308).

B. Die Bedeutung der Unreife des Augenhintergrundes für die Bildung der r.F.:

1. Je unreifer der Augenhintergrund ist, um so häufiger bilden die Augen r.F. und um so schwerer ist der Krankheitsverlauf (87)
- s. auch S. 35, Anm. +) -.
2. a) Ob und inwieweit die noch unvollständige nervöse Versorgung der Netzhaut möglicherweise ursächlich mitbeteiligt ist an der Bildung der r.F., dazu s.S. 77, 8.
b) Die noch nicht abgeschlossene Entwicklung (oder auch Fixierung) der Pars plana erklärt in einer Reihe von Fällen die, wenn erfolgt, gesamte Ablösung der Netzhaut, d.h. einschliesslich teilweiser oder totaler Ablösung der Pars ciliaris - s.S. 20 mit Anm. +) -.
- c) Zu der Bedeutung, die der noch nicht abgeschlossenen Entwicklung des Gefässnetzes der Retina zukommt:
 - 1.) Im Hinblick auf die Entstehung der r.F. und die Schwere des Krankheitsverlaufs s.S. 33 - 35.
 - 2.) Im Hinblick auf die Häufigkeit des Krankheitsvorkommens s.S. 47, Abb. 9, die das prozentuale Vorkommen der r.F. im Verhältnis zur Reife der Netzhautgefässe (gemessen in mm-Länge zur Zeit des jeweiligen Fetalalters des Kindes unter Angabe seines Geburtsgewichts) zeigt und erkennen lässt: Je unreifer die Netzhautgefässe sind, um so häufiger bildet sich die r.F.
 - 3.) Im Hinblick auf die zeitliche Variationsbreite der Gefässentwicklung der Netzhaut, die zum Teil das unterschiedliche Vorkommen der r.F. und die unterschiedliche Schwere des Krankheitsverlaufs bei Kindern gleichen Fetalalters und gleichen Geburtsgewichts sowie auch die Unterschiede in der Zeit des Krankheitsausbruchs und das gelegentliche Vorkommen der r.F. bei rechtzeitig

geborenen Kindern erklären könnte (262), ⁺) s.S. 15, S. 30, S. 35, S. 51 mit Anm. +) letzt. Satz, S. 74.

- d) Die noch nicht normalisierten Kammerwinkelverhältnisse können zu venöser Stauung und dadurch zur Retension toxischer Stoffwechselprodukte führen, die wieder Netzhautödem und Exsudatbildung auszulösen vermögen, was durch einsprossende Gefäße organisiert wird und so zu den entsprechenden Folgeerscheinungen führt (71, 72) s.S. 80, Anm. xx)
3. Über eine im Zusammenhang mit der r.F. evtl. mögliche Bedeutung des unterschiedlichen Zellstoffwechsels der unreifen Netzhaut s. S. 77, 5 u. 6. sowie S. 86, 3.
- Bei der frühen r.F. werden Polysaccharide-Granula, identifiziert als Glykogen (Diastase labil), gefunden in Beziehung zur mesenchymalen intraretinalen Zellproliferation: Dort, wo die Gefäßeinwanderung in den Glaskörper erfolgt, werden diese Granula nur in den angrenzenden Netzhautgebieten gesehen (7, 308, 308a).
Vergl. S. 48 oben.

III. Die Prüfung der Umweltsfaktoren des vorzeitig geborenen Kindes zeigte folgende Ergebnisse:

- A. Die klinischen Beobachtungen und Untersuchungen weisen hin auf eine unkontrollierte Sauerstoffapplikation als den wahrscheinlich prinzipiellen bzw. den die Krankheit p r o v o z i e r e n d e n Faktor:
1. Für die Zeit v o r Einführung der allgemeinen Anwendung der Sauerstoffbehandlung konnte das Vorkommen der r.F. nicht oder nur in höchst seltenen, ganz vereinzelt auftretenden Fällen festgestellt werden (31, 39, 46, 62, 109, 300, 321, 341).
 2. N a c h Einführung der allgemeinen prophylaktischen Sauerstoffapplikationen kommt es zu einem rapiden Anstieg der Krankenziffern (31, 39, 40, 46, 62, 85, 300, 340, 356).

+) PATZ (263a) fand bei zwei rechtzeitig geborenen Kindern, deren Augen durchaus normal erschienen, bei der Sektion (im Querschnittpräparat), dass die Gefäßbildung der Netzhaut noch unvollständig war (S. 522).

3. Nach Reduktion der willkürlichen Sauerstoffapplikation - Senkung der Sauerstoffkonzentration und/oder Applikationsdauer - ist im allgemeinen Rückgang der Krankheitsfälle zu verzeichnen (21, 31, 39, 40, 85, 86, 90, 111, 112, 120, 153, 163, 175,⁺ 176, 178, 197a, 202, 219, 253, 258, 259, 294, 300, 319, 321, 349, 350, 356, 357, 362, 363⁺⁺).
4. Die r.F. zeigt fast immer eine Anamnese, die im Zusammenhang steht mit einer Sauerstoffbehandlung des Kindes (7, 62, 110, 175, 176, 294, 319, 321). Seltener wird die Erkrankung gefunden bei Kindern, die keinerlei Sauerstoffbehandlung durchgemacht haben (10, 21, 31, 65, 112, 153, 165a, 169, 178,⁺⁺ 219, 259, 362).

-
- +) Es traten aber auch einige Fälle von r.F. auf bei Kindern, die nur einen Tag lang Sauerstoffzufuhr erhalten hatten (175).
- ++) Die Reduktion der Sauerstoffbehandlung der Kinder führte nicht nur nicht zum Anstieg der Sterbeziffern (31, 40, 85, 112, 176, 178, 202, 259, 294, 321, 350, 356, 357), sondern auch nicht zu irgendwelcher sonstigen Gesundheitsbeeinträchtigung (29, 153, 350). ENGLE u. Mitarb. (80) sowie ZACHARIAS u. Mitarb. (364) konnten keinen Zusammenhang finden zwischen Höhe der Sauerstoffkonzentration sowie -applikation und r.F. bzw. keinen Rückgang des Krankheitsvorkommens erhalten durch Sauerstoffreduktion. Sie halten es jedoch für möglich, dass ihre Herabsetzung der Sauerstoffgaben nicht krass genug war. ENGLE u. Mitarb. beobachteten aber, dass die mit Narbenbildung und Erblindung endenden Fälle eine längere Zeit unter Sauerstoffapplikation gestanden hatten als jene, die keine retrolentalen Veränderungen hinterliessen. - ZACHARIAS u. Mitarb. neigen zu der Auffassung, dass weniger die Höhe der Sauerstoffkonzentration und die Dauer der -applikation, als vielmehr der Zeitpunkt (Alter bzw. derzeitige Reifegrad des Kindes), zu dem das Kind in der mit Sauerstoff angereicherten Umgebung gehalten wird, für die Bildung der r.F. von Bedeutung ist. Vergl. hierzu auch S. 29, Anm. xx), S. 34 u. S. 35 mit Anm. ++).
- +++) KINSEY u. Mitarb. (178) geben das Vorkommen der narbigen r.F. in diesen Fällen mit weniger als 1 % an.

5. Die ersten Erscheinungen der r.F. (Gefässdilatation, -schlängelung, -proliferation usw. s. S. 16 und S. 17, Tafel I) zeigen sich in der Regel kurz (24 - 48 Stunden bzw. während der nächsten Tage) *n a c h* der Entfernung des Kindes aus dem Sauerstoffinkubator (19-22, 27, 153, 319-321) oder Wochen später (39, 80),⁺ doch auch manchmal schon während seines Aufenthaltes in diesem (80, 152, 153, 178, 258, 259, 320, 321).⁺⁺)

-
- +) Die Zeitunterschiede des Krankheitsausbruchs nach Entlassung der Kinder aus hochkonzentrierter Sauerstoffumgebung könnte eine Zeitverzögerung sein in der Reaktion des Augengewebes im Zusammenhang mit seiner Gewöhnung an die hohe Sauerstoffkonzentration (SZEWCZYK, zit. v. ENGLE u. Mitarb. (80)). S. auch S. 79, 4. - Ebenso weist die Unbeständigkeit in der Zeit des Krankheitsausbruchs aber auch hin auf die Bedeutung der Reifeverhältnisse des Auges (80). S. hierzu auch S. 35 mit Anm. ++ S. 46, c) und S. 48, c) 3.).
- ++) Ein Beginn der r.F. während des Aufenthaltes der Kinder in den Sauerstoffinkubatoren zeigte sich immer dann, wenn es zu unvorhergesehenem Abfall der Sauerstoffkonzentration kam (technisches oder menschliches Versagen, durch das der Sauerstoffzustrom vermindert wurde oder zeitweise ganz aussetzte, oder auch durch Absinken des Blutsauerstoffgehaltes bei schwerer Erkrankung des Respirationstraktus oder Vorhandensein schwerer Anämie, Pneumonie, kongenitalem Herzfehler u. ä. (19, 21, 320, 321); s. dazu auch S. 65, 3. mit Anm. ++ und S. 78, 1. b). Und so sind auch GYLLENSTEN und HELLSTRÖM (121) der Ansicht, dass die in ihren Tierversuchen mit intermittierenden Sauerstoffgaben beobachteten pathologischen Gewebereaktionen - s. S. 63 - durch den *W e c h s e l* in der Höhe der Sauerstoffkonzentrationen verursacht wurden.
- Es ist aber auch denkbar, dass die Ursache für den Krankheitsbeginn während des Aufenthaltes des Kindes im Inkubator zum Teil mitbedingt ist dadurch, dass die Entwicklung der Augen jetzt das "kritische Stadium" - S. S. 29, Anm. xx) und S. 34/35 - erreicht hat. - KINSEY u. Mitarb. (178) schliessen aus dem von ihnen in einzelnen Fällen beobachteten Krankheitsbeginn innerhalb der Sauerstoffinkubatoren, dass der im allgemeinen erst nach Absetzen der Sauerstoffapplikation erfolgende Krankheitsausbruch verzögert ist.

6. Wiederholung der Sauerstoffapplikation führt nach ihrem Absetzen zur Hyperreaktion der Netzhautgefäße (320, 321).
7. Hinsichtlich der Höhe der applizierten O_2 -Konzentration, der Dauer der O_2 -Applikation und der O_2 -Entzugsrate vor endgültigem Absetzen der O_2 -Applikation wurden folgende Feststellungen gemacht:

1.) Einfache klinische Beobachtungen zeigten:

a) Mit Ansteigen der O_2 -Konzentration und Verlängerung der O_2 -Applikationsdauer steigen Häufigkeit im Vorkommen der r.F. und Schwere der Erkrankung an (21, 80, 112, 120, 163, 257, 259, 260, 319).

b) Durch ordnungsgemäßes Ausschleusen der Kinder aus der mit O_2 -angereicherten Umgebung sinkt das Vorkommen der r.F. (21, 163, 192, 320, 321, 321a): Ein Kind braucht etwa 4 - 5 Tage, ⁺ bis es sich an eine bestimmte hohe O_2 -Konzentration gewöhnt hat (39, 40, 270, 294, 321, 321a).

Erfolgt die Absetzung der O_2 -Applikation

aa) vor dieser Zeit, so kann bzw. soll die abrupt vorgenommen werden (321a);

bb) nach dieser Zeit, so hat die Ausschleusung des Kindes durch ausserordentlich sorgfältig graduierte Reduktion der O_2 -Konzentration zu erfolgen (21, 163, 192, 320, 321, 321a), und zwar wie folgt: Hat ein Kind sich an eine Sauerstoffkonzentration von z.B. 40 % gewöhnt, so ist vor seiner endgültigen Entlassung aus dieser die O_2 -Konzentration über eine Zeitdauer von 14 - 21 Tagen allmählich bis auf den O_2 -Gehalt der normalen Luft zu reduzieren (192, 321a); ⁺ war die O_2 -Konzentration höher als 40 %, so hat sich ihre Reduktion über eine erheblich längere Zeit zu erstrecken (321a). ⁺

+) Obenstehende Angaben wurden von SZEWCZYK (321a) gemacht i. J. 1957, nachdem er während der letzten 6 Jahre hunderte von Kindern beobachtet hatte. SZEWCZYK schreibt wie folgt: "... I stated that it was due to the rapid withdrawal of babies from oxygen after they

2.) Klinische Studien (kontrollierte Untersuchungen) (21, 22,⁺)

had been acclimatized to an enriched atmosphere. I also found that it required five days of exposure to oxygen, so the baby would suffer if suddenly removed from it. If he were exposed from one to three days, sudden removal did not seem to make these changes appear.

For the last six years we have had the opportunity to see hundreds of premature babies, and our policy has been that if they have been kept in oxygen for any reason at all for over five to six days, they must be withdrawn very slowly." (S.117).

Wie die genaue Reduzierung der O_2 -Konzentration zu erfolgen hat, gibt SZEWCZYK in einer früheren Veröffentlichung (321) wie folgt an: "The oxygen concentration is lowered in increments of 20 percent of the highest concentration at seven- to 10-day intervals. For example, if the initial concentration was 60 to 64 percent, a reduction to about 48 to 52 percent is maintained for about one week. The next reduction would be to 38 to 42 percent, then to 30 to 35 percent, 25 to 30 percent, and, finally, to atmospheric concentration, with each stage maintained for about one week to permit acclimatization." (S.1356).

Auch KUNDRATIZ und GROSS (192) berichten über die Erfolge von 10-14-tägiger O_2 -Entwöhnung. - S. auch dd), S.95/96, die ausserordentlich graduell durchgeführte Ausschleusung durch MANSCHOT (226). - S. aber auch S.54, Anm.+), 2. u. S.55, c).

+) Über Durchführung und Ergebnisse dieser beiden Studien berichten BEDROSSIAN u. Mitarb. (21, 22) i.d.J. 1954 und 1955 wie folgt:

1. a) Es wurden insgesamt 100 Kinder mit Geburtsgewicht von 1812 - 1359 g geprüft mit
- b) dem Zweck, festzustellen, welche Bedeutung der Art des O_2 -Entzugs im Zusammenhang mit der Bildung der r.F. zukommt.
- c) Zur Erreichung dieses Zieles wurden die Kinder in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die einzelnen Gruppen wurden 11 - 17 Tage lang in 60 % bzw. 50 % O_2 -Konzentration gehalten. Danach wurde bei einem Teil der Kinder die O_2 -Zufuhr abrupt gestoppt. Bei einem anderen Teil der Kinder wurde die O_2 -Applikation graduell abgesetzt durch Reduktion der O_2 -Konzentration z.T. um 10 % alle 5 Tage bzw. alle 3 und 4 Tage, oder durch Reduk-

178)⁺⁾ ergaben statistisch signifikant:

-
- tion der O_2 -Konzentration um 15 % jeweils nach 7 und 8 Tagen.
2. Als Ergebnis dieser Behandlung wurden die auf S. 55/56 genannten Daten als statistisch signifikant ermittelt.
Diese Daten decken ausserdem die in einer vorausgegangenen nicht kontrollierten Studie bei 127 Kindern mit 44 r.F. - Fällen gemachten Beobachtungen (19) und werden weiter gestützt durch die Erfahrung, gesammelt in über 2000 Untersuchungen bei über 250 Kindern sowie den Beobachtungen des vollständigen Krankheitsverlaufs in 74 Fällen (21).

+) KINSEY u. Mitarb. (178) berichten über eine kooperative Studie, durchgeführt i.d.J. 1954 und 1955, wie folgt:

1. a) In Zusammenarbeit von 18 Krankenhäusern in verschiedenen Städten der USA wurden 586 Kinder mit Geburtsgewicht von 1500 g und weniger geprüft mit
 - b) dem *Zweck*, festzustellen, welche Bedeutung der *Zeitdauer* der O_2 -Applikation im Zusammenhang mit der Bildung der r.F. zukommt.
 - c) Zur Erreichung dieses Zieles wurden die Kinder in 2 Gruppen eingeteilt und wie folgt behandelt:
Eine Gruppe von 53 Kindern erhielt Supplementärsauerstoff routinemässig zugeführt für die Dauer von 28 Tagen. Die Rücküberführung der Kinder in die normale Luft erfolgte am oder nach dem 28. Tage durch Reduktion des Sauerstoffzustromes um 1/3 an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. - Die andere Gruppe von 533 Kindern erhielt Sauerstoff nur den klinischen Erfordernissen entsprechend.
2. Als Ergebnisse dieser Behandlung wurden folgende Daten ermittelt:
 - a) Mit Ansteigen der *Dauer* der O_2 -Applikation
 - aa) steigt das Vorkommen der r.F. rapide an (statistisch signifikant) - s. a), S. 55/56 -, und zwar am stärksten während der ersten Woche der O_2 -Applikationsdauer (und hier wieder besonders während des 1. und 2. Tages), um dann langsam weiter anzusteigen und nach einer O_2 -Applikationsdauer von 3 Wochen keine weitere Zunahme mehr zu erfahren.

a) Mit zunehmender Aufenthaltsdauer der Kinder in hoch-

bb) Die Schwere der narbigen r.F. wird durch die O_2 -Applikationsdauer nicht beeinflusst.

b) Die Höhe der Sauerstoffkonzentration

aa) hat auf die Bildung der narbigen r.F. bei einzelgeborenen Kindern keinen Einfluss (s. auch S. 92, Anm. ++ unten).

bb) Bei multipel-geborenen Kindern kommt es bei O_2 -Applikationen von 12 Tagen und länger mit ansteigender O_2 -Konzentration zu ansteigender Häufigkeit in der Bildung der narbigen r.F. (d.h. auch hier kommt der Höhe der O_2 -Konzentration nur relative Bedeutung zu insofern, als ihre Wirkung gekoppelt ist an ihre Applikationsdauer^{x)}).

c) Die Art des Sauerstoffentzugs (schnell oder langsam) ergab: Nach kurzdauernder O_2 -Applikation (1 oder 2 Tagen) und schnellem Absetzen des Supplementärsauerstoffs ist die Häufigkeit im Vorkommen der r.F. niedriger als bei länger andauernder O_2 -Applikation und langsameren Entzug.

x) KINSEY u. Mitarb. schreiben dazu wie folgt: "Differences in the average concentration of oxygen from approximately 35 % to 50 % given to infants of single birth, for either short periods (average of about two days) or periods of two to three weeks (average) appeared to have no appreciable effect on the incidence of RLF. (r.F.: Verf.).

Similar differences in the average concentration (33 % to 50 %) given infants of multiple birth, who received oxygen for an average of two days or less, were likewise not accompanied by greatly increased incidence. The incidence did increase (doubly), however, with increase in concentration from 35 % to 55 % received by infants of multiple birth who were kept in oxygen for an average of 12 days." (S. 505). -- WEINTRAUB und TABANKIN (357) berichten i. J. 1956 über folgende durchgeführte Untersuchung:

83 vorzeitig geborene Kinder mit Geburtsgewicht von 1075 - 2000 g wurden in 2 Gruppen eingeteilt und wie folgt behandelt:

1. Gruppe: 49 Kinder erhielten eine 60-64 %ige O_2 -Konzentration
2. Gruppe: 34 Kinder erhielten eine 30 %ige O_2 -Konzentration.

Beide Gruppen befanden sich für die Dauer von 30 Tagen in der erhöhten Sauerstoffumgebung.

Erfolg:

- prozentiger O_2 -Umgebung steigen Häufigkeit im Vorkommen der r.F. (21, 22, 178) und Schwere der Erkrankung an (21, 22).
- b) Durch graduelle Reduktion der applizierten O_2 -Konzentration vor endgültigem Absetzen des Supplementärsauerstoffs sinkt - trotz der dadurch verlängerten Aufenthaltsdauer der Kinder in erhöhter Sauerstoffumgebung - die Häufigkeit des Krankheitsvorkommens (21, 22).⁷⁾
- c) Im Zusammenhang mit der Bildung der r.F. bzw. Herabsetzung der Häufigkeit des Krankheitsvorkommens und der Dauer der Sauerstoffbehandlung einerseits sowie der Art des Sauerstoffentzugs andererseits, ist die allmähliche Ausschleusung der Kinder von übergeordneter Bedeutung gegenüber verlängerter Dauer der Sauerstoffapplikation (21, 22).⁸⁾

Erfolg: Nach der Ausschleusung zeigten narbige Veränderungen, und zwar

	partiell	vollständig mit Erblindung
	% der Kinder	
1. Gruppe	36	16
2. Gruppe	3	0

Die vorstehenden Ergebnisse der Untersuchung von WEINTRAUB und Mitarb. stehen im Gegensatz zu denen von KINSEY und Mitarb.: sie weisen eindeutig hin auf die Bedeutung, die der Konzentration der O_2 -Applikation im Zusammenhang mit der Bildung der r.F. zukommt. Doch lassen sich diese Daten und die von KINSEY und Mitarb. angegebenen nicht ohne weiteres miteinander vergleichen, da von WEINTRAUB andere O_2 -Konzentrationen verwandt wurden als in der von KINSEY berichteten Untersuchung.

+) Zu diesen von BEDROSSIAN u. Mitarb. (21, 22) (statistisch signifikant) gefundenen Daten stehen die von KINSEY u. Mitarb. (178) berichteten Ergebnisse einer kooperativen Studie von 18 Krankenhäusern in verschiedenen Städten der USA (s. Anm. +), S. 54/55) zum grossen Teil in direktem Gegensatz. Zwecks Prüfung der Ursache dieser unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien seien hier kurz wiederholt und einander gegenübergestellt:

1.)

8. Das Alter des Kindes bei Krankheitsausbruch n a c h Absetzen der Sauerstoffbehandlung hängt ab von deren Dauer: Mit Anstei-

- 1.) BEDROSSIAN u. Mitarb. ermittelten: Die Zeitdauer der O_2 -Applikation und die Höhe der applizierten O_2 -Konzentration sind von nicht zu unterschätzender Bedeutung für die Bildung der r.F. und die Schwere des Krankheitsverlaufs. Doch ist im Verhältnis hierzu die Art des Sauerstoffentzugs von übergeordneter Bedeutung: "High oxygen concentrations and the prolonged use of oxygen predispose to the development of retinopathy of prematurity." (21) (S. 81). "The commonest precipitating factor in the disease is the improper withdrawal of supplemental oxygen." (22) (S. 518). Die Auswertung der gewonnenen Daten ergibt "most significant ... the relative importance of the direct effects of oxygen as compared with the effects of oxygen weaning." (22) (S. 515).
- 2.) KINSEY u. Mitarb. berichten wie folgt: Von entscheidender Bedeutung für die Bildung der r.F. wurde die Zeitdauer der O_2 -Applikation gefunden. Die Art des Sauerstoffentzugs scheint in der Pathogenese der r.F. keine primäre Rolle zu spielen.

Die Ursachen für diese einander genau entgegengesetzten Ergebnisse in den vorgenannten Studien dürfte wohl kaum zu sehen sein in der unterschiedlichen Anzahl der untersuchten Kinder (BEDROSSIAN u. Mitarb. untersuchten 100 Kinder; von KINSEY u. Mitarb. wird die Prüfung von 586 Kindern berichtet), denn auch die Ergebnisse von BEDROSSIAN u. Mitarb. sind statistisch signifikant. (Ausserdem besitzt auch BEDROSSIAN eine grosse Erfahrung - s.S. 54. obere Anmerkung, 2.). Prüft man deshalb die Untersuchungsmethoden in den hier diskutierten klinischen Studien und vergleicht sie miteinander, so zeigt sich:

- 1.) KINSEY u. Mitarb. vergleichen die Ergebnisse, gefunden nach 28-tägiger O_2 -Applikationsdauer bei 3-tägigem O_2 -Entzug mit denen von O_2 -Applikationen, durchgeführt entsprechend den klinischen Erfordernissen. - Nach diesem Verfahren können sehr wohl die der O_2 -Anwendungsdauer zukommende Bedeutung ermittelt, wohl aber kaum die Bedeutung des O_2 -Entzugs einwandfrei nachgewiesen werden.
- BEDROSSIAN u. Mitarb. vergleichen die Ergebnisse eines schnellen und langsamen O_2 -Entzugs nach Applikation vergleichbarer O_2 -Mengen (O_2 -Konzentration + O_2 -Applikationsdauer).

gen der O_2 -Applikationsdauer steigt das Durchschnittsalter der Kinder bei Krankheitsausbruch, unabhängig vom Geburtsge-
wicht und Gestationsalter (178).

B. Tierversuche (8, 10-14, 15b, 57, 121-125, 133-137, 233, 258-261, 263-263b) haben ergeben:

1. Neugeborene Katzen, ⁺) Hunde, ⁺⁺) Ratten, ⁺⁺⁺) Mäuse ^x) ^{xx})

a) in hohe Sauerstoffkonzentrationen (70-80 %) gebracht, bilden Verengerung, partielle und totale Obliteration der Netzhautgefäße. Dabei ist die Schwere dieser Gefäßveränderungen direkt proportional dem Grade der Unreife der Netzhautgefäße, der applizierten Sauerstoffkonzentration und der Aufenthaltsdauer der Tiere in dieser - s.S. 59, Abb. 10.

2.) Die Ausschleusung der Kinder erfolgte in der von KINSEY u. Mitarb. berichteten Studie sehr viel schneller (innerhalb von 3 Tagen nach 28-tägiger O_2 -Applikationsdauer) als in der kontrollierten Untersuchung von BEDROSSIAN u. Mitarb. (z. T. bis zu 10 Tagen nach nur 1 Tag O_2 -Applikation).

Bei solch stark unterschiedlich schneller Ausschleusung müssen die
Ergebnisse notwendig unterschiedlich sein.

-
- +) Bei Katzen erreichen die Netzhautgefäße die Peripherie erst 3 Wochen nach der Geburt. Während der ersten 3 Lebenswochen ist die Gefäßentwicklung hier vergleichbar jener vorzeitig geborener Kinder (11).
 - ++) Beim neugeborenen Hunde ist der Entwicklungsgrad der Netzhautgefäße annähernd äquivalent dem der Netzhautgefäße eines 7-Monate alten menschlichen Fetus (259).
 - +++) Bei Ratten entspricht die Entwicklung der Netzhautgefäße bei der Geburt etwa der eines 4-Monate alten menschlichen Fetus und ist 4 Tage nach der Geburt annähernd äquivalent der eines 7-Monate alten menschlichen Fetus (259).
 - x) Bei Mäusen beginnt die Entwicklung der Netzhautgefäße erst nach der Geburt (233).
 - xx) Kaninchen (58) und Opossums (258, 263a) zeigten keine pathologischen Reaktionen während od. nach mehrtägigem Aufenthalt in einer Sauerstoffkonzentration von 70-80 %.

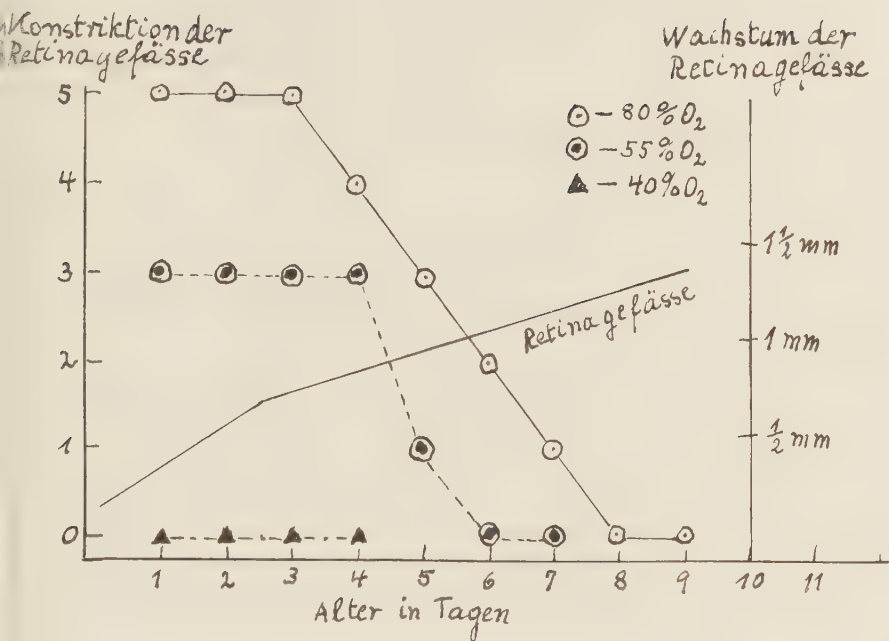


Abb. 10: Empfindlichkeit der Ratten gegen Sauerstoff verschieden hoher Konzentrationen in Korrelation zur Unreife der Retinagefäße.

A. Patz: Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 59, 25 (1955),
(Reprint) Jan. - Febr. 1955, S. 32, Fig. 11.

Zeitlich begrenzte Sauerstoffeinwirkung führt zu einer temporären, reversiblen Gefäßkonstriktion. (Erinnert sei hier an die Berichte über die der Bildung der r.F. in einem Teil der Fälle vorausgegangenen Gefäßverengerungen der Netzhaut - s.S. 14.)

Zeitlich verlängerte Sauerstoffeinwirkung führt zu echter Obliteration der Netzhautgefäße.

Sauerstoffkonzentrationen (angewandt bei Ratten) von:

unter 40 % (unter 35 % bei Katzen (15a)⁺), von 30 % bei Mäusen (135, 263b) führten zu keiner nennenswerten Gefäßkonstriktion in irgendeinem Lebensalter; ⁺⁺)

40 - 55 % während der ersten 4 Lebenstage appliziert, führten zu fortgeschrittener Gefäßkonstriktion; wenn vom 4. - 8. Lebenstage appliziert, lösten sie nur minimale Gefäßkonstriktion aus;

60 - 70 % während der ersten 5 Lebenstage gegeben, erzeugten bei allen Versuchstieren teilweise bis vollständige Obliteration der Netzhautgefäße, die um so ausgeprägter war, je jünger die Tiere waren - s.S. 59, Abb. 10.

Histologisch fanden ASHTON u. Mitarb. (11), dass der Verschluss der Gefäße erfolgt war entweder durch Thrombose (".... by clusters of endothel cells" - S. 407) oder

+) 35 %ige Sauerstoffgaben, wenn mindestens 2 - 3 Tage lang verabfolgt, führten bei jungen Katzen zu vollständiger Obliteration des Gefäßbaumes der Retina (308a).

+ +) Werden Mäuse nach der Geburt in über 40 %iger Sauerstoffkonzentration gehalten, so verzögert sich die Entwicklung des Gefäßnetzes der Retina teilweise (122, 233). -

HELLSTRÖM (135) sowie PATZ u. Mitarb. (263b) berichten, dass bei Mäusen Sauerstoffkonzentrationen von 30 % unschädlich sind, von 40 % zu geringen Netzhautschäden führen (wenn länger als 7 Tage appliziert), und von 50 % und mehr keine geordnete Gefäßversorgung (durch Obliteration und Gefäßneubildung) mehr zulassen (wenn länger als 4 Tage appliziert).

durch Adhärenz der Gefässwände (".... through plasma coagulation" - S.415). GYLLENSTEN und HELLSTRÖM (122) aber berichten, dass sie Thrombosen - wie von ASHTON u. Mitarb. beschrieben - nicht beobachten konnten (S.485).

Tunica vasculosa lentis, A.hyaloides sowie Gefässe anderer Organe einschliesslich des Gehirns zeigten in diesen Tierversuchen auch bei totaler Obliteration der Netzhautgefässe keinerlei pathologische Veränderungen.^{†)}

- b) Nach Überführung an die Luft der durch Sauerstoff geschädigten Tiere zeigten diese den frühen Stadien der menschlichen r.F. - ähnliche Erscheinungen: Ophthalmoskopisch gesehen (bei Kätzchen): Wiedereröffnung und Blutfüllung der durchlässig gebliebenen Gefässe (vollständige Obliteration ist irreversibel), die jedoch jetzt eine anormale "Architektur" (verlängert, spinnwebartig, ohne Unterscheidung zwischen Arterien und Venen) und Blutaustritte zeigten, nach einiger Zeit atrophierten, während gleichzeitig (frühestens 3 Tage nach Aufenthalt des Tieres in der normalen Atmosphäre) eine Gefässneubildung einsetzte. Zum Schluss (nach 30 Tagen) war die Gefässführung der Netzhaut durch die neuen Gefässe wieder vollständig hergestellt; von

†) ASHTON, WARD und SERPELL (11) weisen jedoch gleichzeitig hin auf Berichte aus der Literatur, wonach angestiegener Sauerstoffgehalt der Luft (komprimierte Luft oder hyperoxygenisierte Luft) eine Gefässkonstriktion bei Mensch und Tier verursacht, beobachtet

- a) an cerebralen Gefässen bei Katzen (TINEL 1927, WOLFF und LENOS 1930, SCHMIDT 1934) und
 b) an Netzhautgefässen erwachsener Menschen (ROSENTHAL 1939, CUSICK u. Mitarb. 1940, DUGEST u. Mitarb. 1947). - PATZ (261) schliesst aus den gemachten Beobachtungen, dass die konstringierende Wirkung des Sauerstoffs auf die unreifen Netzhautgefässe übermässig stark ist, verglichen mit der leicht konstringierenden Wirkung auf reife Netzhautgefässe oder Gefässe anderer Organe. (O_2 -Konzentrationen von über 50 % verursachen in Netzhaut oder Cerebrum des Erwachsenen eine Verengerung des Gefässkalibers um etwa 10 - 20 %) - (263a), (S.511).

den ursprünglichen Gefäßen waren keine mehr vorhanden. Die neugebildeten Gefäße waren zahlreicher als normal, anomal im Charakter (keine Unterscheidung zwischen Arterien und Venen), waren nicht entlang des Weges der atrophiierten Gefäße gewachsen und proliferierten, Schlingen und Knäuel bildend, in den Glaskörper.

Die histologisch-pathologischen Veränderungen der frühen Stadien waren in folgenden Befunden identisch mit denen, gesehen bei früher menschlicher r.F.: Endothel- und glomeruliähnliche Gefäßknäuel in der Nervenfaserschicht, Proliferation der Kapillaren durch die innere Grenzmembran in den Glaskörper, retinale und präretinale Hämorrhagien und Retinaödem (261).

In den fortgeschrittenen Fällen (wenn die Tiere nicht getötet, weiter in der normalen Atmosphäre lebten) konnte ophthalmoskopisch (nach 2 1/2 Monaten) beobachtet werden, wie sich die neugebildeten Netzhautgefäße wieder in Arterien und Venen differenzierten, die profuse Proliferation im Glaskörper sich zurückbildete und vollständig verschwand. Das Augenhintergrundsbild blieb jedoch anomal: irreguläres Gefäßmuster mit sehr viel mehr Hauptgefäßen um der Papille als normal (Zustand nach 5 1/4 Monaten Aufenthalt der Tiere in der normalen Atmosphäre). -

Die Sehfunktion schien vollständig wieder hergestellt zu sein. (Erinnert sei hier an den hohen Prozentsatz von Spontanrückbildungen der menschlichen r.F., wobei jedoch entweder keine klinisch sichtbaren Veränderungen des Augenhintergrundes oder solche verschiedener Grade - je nach den vorausgegangenen Zerstörungen - und häufig Myopie beobachtet werden - s. S. 20 u. S. 114) Histologisch zeigte sich in diesem (letzteschriebenen) Stadium der Augenhintergrundsveränderungen im Tierversuch kein Nachweis übermäßigen angioplastischen Wachstums. Jedoch konnten Gefäße im Glaskörper gesehen werden und kleine Mengen strukturellen, eosinophilen Materials auf der Netzhautoberfläche (wahrscheinlich Reste atrophiierten gefäßbildenden Gewebes). Von diesen Anomalitäten abgesehen, war das normale histologische Bild wieder hergestellt. Der einzige Nachweis der vorausgegangenen Entwicklungsunterbrechung war das Vorhandensein gewinkelter

Falten in dem polwärtigen Anteil der Retinaschichten, von denen einige Erscheinungen von Rosetten zeigten. (Hinsichtlich der histologisch-pathologischen Befunde nach Rückbildung der menschlichen r.F. s.S. 24.)

Ausgedehnte Netzhautablösungen und damit die Endstadien der r.F. konnten in den Tierversuchen in der Regel nicht erzielt werden (9, 11, 12, 122, 136, 259, 261, 281).⁺⁾ Dort aber, wo es in Ausnahmefällen zu einer Ablatio retinae kam, wurden folgende Beobachtungen gemacht:

Bei 2 Hunden⁺⁺⁾ konnten mit dem Ophthalmoskop gesehen werden: Ausgedehnte Degeneration des Glaskörpers und nachfolgend Hämorrhagien in diesem. Nach Resorption der Hämorrhagien kam es zu Organisation und Bildung von Strängen, die von der Netzhaut ausgingen und sich in den Glaskörper erstreckten, mit nachfolgender Ablösung der Netzhaut in den Gebieten dieser Stränge. -

Bei Mäusen kam es nach mehr als 5-tägigen intermittierenden ca. 100 % Sauerstoffgaben (Aufenthalt der Tiere in nahezu reinem Sauerstoff⁺⁺⁺⁾ in einem Teil der Fälle zu atrophischen Veränderungen der Netzhaut, Irregularitäten der Retinaschichten, zum Teil so stark, dass ihr Aufbau nicht mehr erkannt werden konnte, und/oder partieller, zum Teil faltiger Netzhautablösungen (121, 136).^{x)}

-
- +) Dieses könnte zum Teil bedingt sein durch den etwas anderen anatomischen Bau des Tierauges: Bei Ratten und Mäusen ist die Linse relativ gross und neigt ihrem Sitz nach dazu, die Netzhaut in ihrer Lage zu halten. Aber auch bei Hunden und Katzen, deren Linse kleiner und der des menschlichen Auges ähnlicher ist, bildeten Netzhautablösungen die Ausnahme (259).
- ++) nach Versuchen an mehreren hundert Ratten und Mäusen, 62 Katzen und 20 Hunden (259, 261), so dass später (263a) angenommen wird, dass die Retinaablösung hier auf ein Trauma oder auf andere unbekannte Ursachen zurückzuführen ist.
- +++) Jeweils 48 Std., 1, 3 oder 5 Tage dauernde O_2 -Applikation mit anschliessend 24-stündigem, 1-, 3- oder 10-tägigem Aufenthalt der Tiere in der normalen Luft, so abwechselnd für eine Dauer bis zu 3 Monaten (121, 136).
- x) Durch intermittierende O_2 -Applikationen können aber auch die patho-

Histologisch zeigten die Befunde grosse Ähnlichkeit mit denen der frühen menschlichen r.F. - aber 'keine vollständige Identität. Niemand hat bisher die narbigen Endstadien der r.F., wie sie beim Menschen gesehen werden, experimentell auslösen können.' (122, 124).

- c) Graduelle Reduktion applizierter hoher Sauerstoffkonzentrationen vor Ausschleusung junger Mäuse konnte bei diesen die typischen Veränderungen der Netzhautgefässe mit ihren Folgeerscheinungen nicht nur nicht verhindern, sondern löste auch durch die für die Entwöhnung notwendige Verlängerung der Sauerstoffanwendungsdauer die Krankheit oft erst aus (263, 263b), wenn auch zeitlich verzögert (124). Dabei dürfte diese zeitliche Verzögerung des Krankheitsausbruchs wahrscheinlich auf die inzwischen fortgeschrittene Reifung des Tierauges zurückzuführen sein und ist deshalb kein schlüssiger Beweis für die Krankheitsverhütung auf diese Weise. Da die postnatale Reifung der Mäuseaugen schneller

logischen Gefässprossungen und -neubildungen nach Überführung der Tiere in die normale Luft bei Absetzen der O_2 -Behandlung vermieden werden, wenn eine jeweils 5 Stunden dauernde O_2 -Applikation abwechselt mit einem 1-stündigen Aufenthalt der Tiere in der normalen Luft. Diese Tatsache basiert auf der von ASHTON und COOK (12) beobachteten sofort einsetzenden und verzögerten Wirkung des Supplementärsauerstoffs. ASHTON (15b) schreibt hierzu: "Vaso-obliteration occurs in two phases, immediate and delayed. An immediate effect, consisting of severe constriction of the large vessels with obliteration of the capillaries, develops after five minutes' exposure to hyperoxia. The vessels then dilate again after about 10 minutes and so remain, although in continuous oxygen, for about six hours when the delayed effect comes into operation. This results in a gradual total vasoobliteration and once it is achieved the circulation may be either opened or closed, in each case in about five minutes, by alternating air or oxygen. But after longer periods the process becomes irreversible and at the end of three days the vessels seem to have largely disappeared." (S.10). "... permanent closure of vessels can be prevented ... by giving the oxygen intermittently, that is by returning the animal to air for one hour after every period of five hours' exposure to oxygen." (S.14).

erfolgt als die der vorzeitig geborenen Kinder, so sind die Ergebnisse der Tierversuche nicht ohne weiteres auf das Kinderauge übertragbar (124, 263, 263b).⁺⁾

- d) Reoxygenation, d.h. Zurückbringung eines Tieres - das nach Entlassung aus der Sauerstoffkammer in der normalen Luft die typischen Gefäßveränderungen gebildet hatte - in hohe Sauerstoffkonzentrationen, führte ebenfalls, wenn auch weniger heftig, zur Obliteration der pathologisch proliferierten Gefäße. Doch zeigten nach erneuter Überführung des Tieres in die normale Luft jetzt die Netzhautgefäße Hyperreaktion (9, 11).

2. Reife (erwachsene) Tiere zeigten durch den Aufenthalt in Sauerstoffkonzentrationen von 70 - 80 %, 16 Tage lang appliziert, keine Veränderungen der Netzhautgefäße (s. dagegen hierzu S. 61, Anm. +), b)), zum Teil jedoch pathologische Erscheinungen in den Lungen (125), wie Lungenödem, -hämorrhagien, Bronchopneumonie (258) (gegen die neugeborene Tiere resistent zu sein scheinen - wahrscheinlich auf Grund des zunehmenden alveolaren Epithels).

3. Die typischen Gefäßveränderungen der r.F. während Aufenthalts der Tiere in hohen Sauerstoffkonzentrationen

- a) konnten nicht ausgelöst werden von ASHTON, WARD und SERPELL (11), ASHTON (15b) sowie von COXON (zit. v. ASHTON und Mitarb. (11): Unter der Voraussetzung, dass keine "pulmonalen Komplikationen" auftreten, bleiben die obliterierten Gefäße während der ganzen Aufenthaltsdauer der Tiere in der Sauerstoffkammer (auch über 7 Tage hinaus) geschlossen.⁺⁺⁾ Dagegen wurden

+) "It is pointed out that, although many similitities exist between the oxygen-induced changes of the mouse-eye and the early pathology of retrolental fibroplasia, there are many differences, especially concerning the final outcome of the respective diseases. Conclusions from animal experiments, including the influence of process of weaning, should be drawn cautiously." (124), (S. 626).

++) ASHTON, WARD und SERPELL (11) beobachteten bei ihren Tierversuchen (121 Katzen und 91 Ratten) nur einen Fall, in dem sich während des Aufenthalts des Tieres in der Sauerstoffkammer ein über-

- b) intraoculare Gefäßveränderungen während hochprozentiger Sauerstoffapplikation beobachtet:
 von PATZ u. Mitarb. (257, 258) sowie PATZ (259, 263a)⁺ bei sowohl einer Reihe von Kindern als auch in Tierversuchen;
 von GYLLENSTEN und HELLSTRÖM (121) bei Mäusen während intermittierenden Aufenthalts der Tiere in 100 % Sauerstoff,⁺⁺
 sowie von HABEGGER u. Mitarb. (125, 125a) bei neugeborenen Mäusen, die in reinem Sauerstoff gehalten wurden. HABEGGER u. Mitarb. machten dabei die Beobachtung, dass diese Veränderungen ähnlich waren jenen, die sie erzielten, wenn die

schüssiges Gefäßwachstum um die Papille zeigte. Post-mortem-Befunde enthüllten dann bei der Sektion eine "pulmonale consolidation", weshalb diese Autoren annehmen, dass, trotzdem sich das Tier in einer 60-70 %igen Sauerstoffkonzentration befand, die Gefäßproliferation wahrscheinlich auf einen Abfall des Blut-O₂-Gehaltes zurückzuführen ist. - S. dazu auch S. 51, mit Anm. ++). -

ASHTON (15b) schreibt: "... when irreversible vaso-obliteration is prevented, vasoproliferation does not occur, although the animal be exposed to the same concentration and period of hyperoxia as in the standard experiment." "... the retinal vessels do not proliferate in oxygen but only on transfer to air" (S.14).

-
- +) Den pathologischen Grad des angioplastischen Wachstums hier halten ASHTON u. Mitarb. (11) - auf Grund ihrer eigenen Beobachtungen, s. Anm. ++) S. 65 - als wahrscheinlich bedingt durch Abfall des Blut-O₂-Gehaltes durch pulmonale Veränderungen.
- ++) ASHTON u. Mitarb. (11) sind jedoch der Ansicht, dass die von GYLLENSTEN und HELLSTRÖM unter Hyperoxie erzeugten intraocularen Hämorrhagien und hyperplastischen Veränderungen des Glaskörpers nicht die fundamentalen Veränderungen der r.F. darstellen. Sie betonen ausserdem wie folgt: "In prolonged hyperoxia it was found that obliterated vessels remain closed as long as the animal is kept in oxygen, providing no pulmonary complications ensue, and that if high concentrations of oxygen are maintained no vasoproliferation occurs." (S. 427) - S. dazu auch 51, Anm. ++), 1. Abs., letzt. Satz -, die Ansicht von GYLLENSTEN und HELLSTRÖM.

4. Tiere wiederholt hypoxischen Perioden (10 %iger Sauerstoffgehalt der Atmungsluft) ausgesetzt wurden: Es genügten hier jedoch schon einige, wenige Perioden der Hypoxie, um Restschäden in der Netzhaut zu erzeugen, während mindestens 5 Tage Hyperoxie nötig waren, um entsprechende Resultate zu erzielen. (S. auch S. 87, 4), -

Im Gegensatz hierzu kamen ASHTON (9), ASHTON, WARD und SERPELL (11), GYLLENSTEN und HELLSTRÖM (123) sowie PATZ (259) auf Grund ihrer Tierversuche (Aufenthalt der Tiere in 10 - 15 %iger bzw. 12 - 14 %iger und zeitweise in 3 %iger Sauerstoffumgebung) zu der Ansicht, dass die erzielten Veränderungen (Hämorrhagien, Gefäßdilataion in der Nervenfaserschicht, Verkleinerung der kapillarf freien Zone um die Arteriolen und ein dichteres Kapillarnetz in der Retinaperipherie) nicht zu vergleichen sind mit den massiven Proliferationen bei r.F. Sie kommen deshalb zu der Schlussfolgerung, dass eine a l l g e m e i n e Hypoxie nicht ausreicht, um bei Tieren eine der menschlichen r.F. entsprechende Erkrankung auszulösen (259).

Später, i.J. 1957, vertritt ASHTON (15b) jedoch auf Grund weiterer Tierversuche und Beobachtungen die Ansicht, dass für die Bildung der entsprechenden pathologischen Gefäßproliferationen in der Netzhaut hypoxische Bedingungen erforderlich sind - s. S. 86, 3. und S. 87, 2.)⁺

INGALLS u. Mitarb. (159)⁺⁺ konnten durch Einführung

+) Bezüglich der Wirkung der H y p o x i e auf das Elektoretinogramm (ERG) beim Menschen beobachteten BROWN u. Mitarb. (44) in 2 Fällen, dass bei den Versuchspersonen während der Einatmung eines 9 %igen Sauerstoff-Luftgemisches die Amplitude des Elektrogrammen für Rotlicht um mehr als 50 % reduziert war.

++) INGALLS (157) weist auch hin auf die von WARKANY erzielten Anomalien bei Tieren durch Riboflavinmangel. Er ist der Ansicht, dass hierdurch 'endlich bewiesen werden kann, dass diese Anomalien im Zusammenhang stehen mit Hypoxie': Von Mitgliedern des Ernährungsdepartements der Harvard School of Public Health wurde festgestellt, dass Tiere, die an Riboflavinmangel leiden, Polycytämie bilden und eine Schädigung des Oxydations-Reduktionssystems der Gewebsenzyme erleiden.

5. subletaler Anoxie während der Gestation^{+))} bei Mäusen am 16. $\pm$ 1, 5 Tg. ^{+, ++, +++}) bei deren Nachkommen r. F. -ähnliche Schäden hervor-
rufen, oft zusammen mit Hydrocephalus externus und internus.^{x)}
6. Die elektrophysiologische Prüfung der Netzhaut (133) ergab
- a) bei Kätzchen w ä h r e n d ihres Aufenthaltes in 70 %iger O₂-
umgebung von Geburt an bis zum 21. - 28. Lebenstage häufig ein
negatives Elektroretinogramm (ERG). - (Ältere Katzen zeigen die-
se Erscheinung unter Sauerstoffeinwirkung nicht).
- b) Nach Überführung der Tiere in die normale Atmosphäre normali-
sierte sich das ERG wieder im Laufe einiger Wochen.
- Aus der unter a) genannten Beobachtung zusammen mit den histolo-
gisch-pathologischen Befunden folgert HELLSTRÖM, dass eine
d i r e k t e Schädigung durch den Supplementärsauerstoff - wenn zu
entsprechender Zeit in ausreichend hoher Konzentration genügend lan-
ge appliziert^{xx)} - auf der Basis von Ischämie^{xxx)} oder toxischer Zell-
schädigung^{+x)} nicht ausgeschlossen werden kann.
- HELLSTRÖM ist der Ansicht, dass die - unter b) genannte - Normalisie-
rung des ERG's nach Überführung des Tieres an die normale Luft
(begleitet von Gefäßproliferation), eine Dauerschädigung der Netz-

-
- +) Jeweils einmaliger 5-stündiger Aufenthalt der Tiere in Unterdruck-
kammern mit 260-280 mmHg an einem der verschiedenen Tage der
Tragzeit.
- ++) Die Tragzeit der Mäuse dauert annähernd 20-21 Tage (157).
- +++) Je nach dem Gestationsstadium (d.h. je nach dem Entwick-
lungsstadium des Fetus), in dem das Muttertier von einer subletalen An-
oxie bzw. Hypoxie betroffen wurde, variieren beim Fetus die ent-
standenen Missbildungen. S. auch S. 81/83 m. Anm. +) S. 81.
- x) Vergl. hierzu auch S. 11: Kongenitale encephalo-ophthalmische
Dysplasie bzw. Retinadysplasie S. 81 - 82.
- xx) Sauerstoffkonzentrationen von 85 - 95 %, 10 - 13 Stunden lang
appliziert, führten bei 2-Wochen alten Kätzchen zu keiner nen-
nenswerten Veränderung des ERG's.
- xxx) S. S. 76, 2.
- +x) S. S. 77, 7.

haut durch den Supplementärsauerstoff nicht ausschliesst: 'Es ist Erfahrungstatsache, dass beim Menschen manchmal ein normales ERG erhalten wird auch von Augen mit pathologischen Netzhautveränderungen einschliesslich solcher durch Blutversorgungsstörungen wie Thrombose der Netzhautvenen.'

Andererseits sei hier erinnert an die häufigen, oft restlosen Spontanheilungen der menschlichen r.F. (s. S. 19 und S. 114) und die im Tierversuch beobachteten fast restlosen Ausheilungen der entsprechenden pathologischen Gefässveränderungen der Netzhaut (s. S. 61/62).

Zusammenfassend zeigt die Prüfung der Ätiologie der r.F. folgende Ergebnisse:

1. Ausschluss einer Reihe möglicher Verursachungsfaktoren.
2. Nachweis bestehender Unreife der Augen vorzeitig geborener Kinder, und zwar im Zusammenhang mit der Bildung der r.F. im einzelnen von wahrscheinlich oder möglich besonderer Bedeutung: Noch nicht vollausgebildetes Gefässnetz der Retina; noch nicht vollentwickelte Nervenfaserschicht der Netzhaut; noch nicht abgeschlossene Bildung bzw. Fixierung der Pars plana retinae; noch nicht normalisierte Kammerwinkelverhältnisse; noch nicht normalisierter Stoffwechsel der Netzhaut.

Die Unreife der Augen ist um so grösser und kommt um so häufiger vor, je niedriger das Geburtsgewicht der Kinder ist.

3. Klinische Beobachtungen und Untersuchungen:

1.) Vorkommen der r.F.:

- a) in 98 % aller Fälle bei vorzeitig geborenen Kindern,
- b) um so häufiger und mit um so schwererem Verlauf, je jünger Gestationsalter und Geburtsgewicht der Kinder sind und je unreifer ihr Augenhintergrund ist,
- c) gewöhnlich nach postnatal erlangter Fundusreife,
- d) in der Regel nach plötzlichem oder **z u s c h n e l l e m** Absetzen hoher Sauerstoffgaben, und zwar um so häufiger und mit um so schwererem Krankheitsverlauf, je länger der Sauerstoff appliziert wurde (21, 22, 178, 263a, 320, 321) und je grösser der Abfall der Sauerstoffkonzentration war durch den mehr oder weniger abrupten Entzug des Supplementärsauerstoff (21, 22, 152, 153, 163, 321, 321a), wobei nach wiederholter

Sauerstoffapplikation ihr unsachgemäßes Absetzen zur Hyperreaktion der Netzhautgefäße führt;

- e) während Aufenthalt der Kinder in den Sauerstoffinkubatoren gewöhnlich nach unvorhergesehenem Absinken der Sauerstoffkonzentration oder bei Auftreten schwerer Erkrankungen, die den Sauerstoffgehalt des Blutes herabsetzen oder seine Übertragung an das Gewebe erschweren (4, 19, 21, 39, 225, 226, 320, 321, 349). (S. dazu auch S. 51, Anm. ++)
1. u. 2. Abs. und dagegen letzt. Abs. ebenda.)

2.) Alter des Kindes bei Krankheitsausbruch:

Dieses ist um so höher

- a) je niedriger das Geburtsgewicht und je unreifer der Augenhintergrund bei der Geburt waren;
- b) je länger die Applikation hoher Sauerstoffkonzentrationen andauerte (unabhängig vom Geburtsgewicht).

3.) Reduktion des Krankheitsvorkommens und Minderung der Schwere des Krankheitsverlaufs sind möglich durch

- a) Reduktion des Supplementärsauerstoffs (sowohl der Konzentration als auch der Applikationsdauer) auf das Lebensnotwendigste sowie
- b) stufenweises Absetzen der applizierten Sauerstoffkonzentration.

4. Tierversuche:

- 1.) Sauerstoffkonzentrationen von 35 % bzw. 40 % oder über 40 %, wenn länger als 4 Tage bzw. 7 Tage appliziert (11, 135, 263b, 308a) schädigen die un reife Retina. Dabei ist die Schädigung (Konstriktion und Obliteration der Netzhautgefäße) direkt proportional der applizierten Sauerstoffmenge (O_2 -Konzentration + Applikationsdauer) und dem Grade der Unreife der Netzhautgefäße (9, 10, 11, 261, 263a, 263b, 308a).
- 2.) R.F.-ähnliche Erkrankung tritt auf:
 - a) nach Absetzen der Sauerstoffapplikation (Überführung des Tieres in die normale Luft), und zwar ist die Gefäßproliferation immer proportional dem Grade der vorausgegangenen bzw. bestehenden Gefäßobliteration (15b);

- b) u n t e r Sauerstoffapplikation besonders bei schwerer Erkrankung, die den Sauerstoffgehalt des Blutes absinken lässt (s. S. 65/66 mit Anm. ++) S. 65).
- 3.) Wiederholung der Sauerstoffapplikation bei aus gleicher Ursache bereits einmal r.-F.-ähnlich erkrankten Tieren führt zur Obliteration der proliferierten Gefäße, aber nach Wiederabsetzen der Sauerstoffapplikation zur Hyperreaktion der Netzhautgefäße.
 - 4.) Das nach Entzug der Sauerstoffgaben (nach Überführung der Tiere an die normale Atmosphäre) bei den Tieren entstehende Krankheitsbild zeigt viel Ähnlichkeit mit den frühen Erscheinungen der menschlichen r.F., z.T. jedoch auch grosse Unterschiede.
 - 5.) Die nach Ausschleusung der Tiere auftretende Augenschädigung kann durch graduelle Reduktion der O_2 -Konzentration nicht verhindert, wohl aber verzögert werden. Andererseits kann der durch die allmähliche Absetzung des Sauerstoffs verlängerte Aufenthalt der Tiere in der O_2 -Kammer oft gerade erst die Krankheitsursache sein.
 - 6.) Die verschiedenen Tierarten sind verschieden stark sauerstoffempfindlich s. S. 70, 1.) - und nicht alle Tierarten reagieren auf Supplementärsauerstoff - s. S. 58, Anm. xx).
 - 7.) R e i f e Netzhautgefäße werden durch hohe Sauerstoffkonzentration nicht geschädigt.^{+))}
 - 8.) a) H y p o x i e (erniedrigter Sauerstoffgehalt der Atemluft) der Jungtiere zeigte uneinheitliche Versuchsergebnisse - s. S. 67, 1. Abs.

+) Soweit die Ergebnisse der im Zusammenhang mit der r.F. durchgeführten Tierversuche - s. S. 65, 2. und S. 68, 6. a), (Klammerausdruck); s. dagegen jedoch auch S. 61, Anm. +), b). - -

Auch FRANÇOIS u. Mitarb. (94) berichten, dass 20 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem, die einer intensiven und langandauernden Sauerstofftherapie ausgesetzt waren, Veränderungen des Augenhintergrundes zeigten, ähnlich denen bei r.F. vorzeitig geborener Kinder (erweiterte und geschlängelte Venen; geschlängelte, aber verengte Arterien; zartes Maculaödem; punktförmige, verstreute Blutungen, bes. in der Netzhautperipherie; strichförmige Blutungen entlang der Venen; kein Papillenödem). -
S. auch S. 61, Anm. +), b).

- b) **S u b l e t a l e A n o x i e** (Unterdruck) der Muttertiere während eines bestimmten Gestationsstadiums erzeugte bei Fetussen u. a. r. F. - ähnliche Schäden - s. S. 68, 5.

Schlussfolgerungen aus den Tierexperimenten für das Kinderauge sollten immer nur mit allen Vorbehalten gezogen werden. Die in den Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse sind im einzelnen nicht immer ohne weiteres auf das Kinderauge übertragbar,⁺ weisen in ihrer Gesamtheit aber hin auf den Supplementärsauerstoff als im Zusammenhang stehend mit der Bildung der r. F. und unterstützen die klinisch gemachten Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse (zum grossen Teil):⁺⁺

Bei Vorliegen unreifer Netzhaut und -gefässe ist der Sauerstoff bezüglich Ätiologie und/oder Genese der retrolentalen Fibroplasie h ö c h s t verdächtig. Ihm ist allergrösste Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Wenn gleichwohl nach den vorliegenden Daten auch mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass der Supplementärsauerstoff die Bildung der retrolentalen Fibroplasie bei vorzeitig geborenen Kindern fördert oder provoziert (263a), so bleiben noch folgende Fragen zu beantworten:

1. Warum bilden nicht a l l e der vorzeitig geborenen (gleichen Fetalalters und gleichen Geburtsgewicht) und mit (gleichen Mengen) Sauerstoff behandelten Kinder r. F. ?
2. Warum können auch rechtzeitig geborene Kinder (wenn auch sehr selten) diese Krankheit entwickeln? (s. S. 30, 2).

+) "It is quite impossible to translate these animal findings into terms of human findings" (ASHTON 15a), S. 116). - S. auch S. 65, Anm. +).

++) Before applying the data from these experiments to the problem of oxygen administration in the premature nursery, one must be extremely cautious in translating these results to the problem of human retrolental fibroplasia (RLF). However, the ability to produce, in animals with immature retinas, lesions almost identical histologically to those of early human RLF justifies a reasonable degree of confidence in applying animal data to the human problem." (PATZ u. Mitarb. 263), S. 728).

3. Warum bilden die erkrankten Kinder die r.F. in verschieden starkem Grade?
4. Wie ist der Wirkungsmechanismus des Sauerstoffs: Wird die Augenschädigung durch direkte oder/und durch indirekte Wirkung des Sauerstoffs ausgelöst?
5. Wie erklärt sich bei Annahme des Supplementärsauerstoffs als den die Bildung der Krankheit fördernden oder auslösenden Faktor die Tatsache, dass auch
 - a) Kinder, die nie eine Sauerstoffapplikation erhalten haben, die r.F. bilden können? (9, 21, 24, 31, 39, 112, 160, 169, 219, 232, 259, 306),
 - b) Kinder eventuell die frühen Erscheinungen der r.F. kurz nach der Geburt zeigen oder damit geboren werden können (s.S. 15) und möglicherweise daneben auch andere Organschäden einschliesslich des Cerebrum und Cerebellum aufweisen können, wie sie beschrieben werden als "kongenitale encephalo-ophthalmische Dysplasie (Retinadysplasie)"? (154, 183, 184) - s.S. 11 und S. 83, Anm. +).

Zu 1. - 3.: Für das unterschiedliche Auftreten der r.F. unter den Kindern und die verschieden starke Ausbildung der r.F. in den einzelnen Fällen können verschiedene Faktoren als mitwirksam in Frage kommen: Der sich nachgeburtlich weiterentwickelnde Augenhintergrund erreicht mit rapider Differenzierung, gewöhnlich nach Erlangung der Reife, ein kritisches Stadium, in dem er sich nicht immer zum Normalen weiterentwickelt, sondern in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle Veränderungen bildet, identisch den frühen Erscheinungen der r.F. - s.S. 34 bis 35. ⁺⁾ Wie die vorausgegangenen Ausführungen zeigen, muss angenommen werden, dass Sauerstoffapplikationen, direkt und indirekt, diese Labilität der Entwicklung unterstützen und die Bildung der r.F. fördern - s.S. 49 ff. Ob und in welchem Grade ein Kind r.F. im Zu-

⁺⁾ HUGGERT (151), der ebenfalls Hypervaskularität und Ödem der Netzhaut beobachtete, glaubt, dass es sich hier um normale Stadien der Entwicklung handelt. HUGGERT beobachtete keine r.F. - s. auch S. 36.

sammenhang mit Sauerstoffapplikation bildet, dürfte deshalb wohl mit eine Frage seiner Zugehörigkeit zu der einen oder anderen Entwicklungsgruppe (mit mehr oder weniger Stabilität oder Instabilität der Augenentwicklung während der kritischen Periode - s. S. 34/35) sein. Weiter wird angenommen, dass auch noch ein individueller Faktor mitwirkt, wie z.B. induividuelle Idiosynkrasie (11) oder Sensibilität des Kindes, ausgelöst durch wiederholtes Auftreten des schädigenden Einflusses (s. auch S. 65, d); S. 71, 3.) u. S. 82) oder wiederholtes Absinken der Sauerstoffkonzentration aus anderen Gründen, z.B. durch technisches oder menschliches Versagen - s. S. 51, Anm. ++) - oder durch eine der Sauerstoffapplikation vorausgegangene, hinzukommende oder nachfolgende schwere Erkrankung des Respirationstraktus, Pneumonie oder schwere Anämie - Absinken der Blutsauerstoffkonzentration - worauf die Gefäße mit Hyperreaktion antworten (4, 19, 21, 39, 225, 226, 320, 321, 349),⁺ oder wahrscheinlich in vielen Fällen die zeitliche Variationsbreite der Gefässentwicklung der Netzhaut (s. S. 46, c) m. Anm. +) sow. S. 48, c)); und so nehmen auch DIXON und PAUL (70) sowie PATZ (262, 263a)⁺⁺ an, dass bei rechtzeitig geborenen Kindern, die r.F. bilden, die Entwicklung des Auges verzögert und die Bildung des Gefässnetzes der Retina noch nicht abgeschlossen,⁺⁺ oder das ganze Kind in der Entwicklung zurückgeblieben ist.

Zu 4., der Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Supplementärsauerstoffs bei der Bildung der retrolentalen Fibroplasie bestehen die Theorien der Hyperoxie, Hypoxie sowie des Zusammenwirkens von Hyper- und Hypoxie:

I. Hyperoxie (124, 125, 133, 219, 259, 348): "Hyperoxische Anoxie" oder "histotoxische Anoxie" (125, 258, 259). Durch diese wird die Krankheit von den verschiedenen Autoren als auf verschiedene Weise entstanden, wie folgt zu erklären versucht:

1. Durch die unter Einwirkung des Sauerstoffs (klinisch und im Tierversuch) beobachtete Verengung der Netzhautgefäße kommt es durch verringerten Blutzustrom wahrscheinlich zu Ernährungsstörungen in der Netzhaut (unzureichende Zufuhr von Nährstoffen und - mangels unge-

+) S. hierzu auch S. 78, 1. b) u. 3. sowie S. 79, 4.

++) S. S. 49, Anm. +).

genügenden Abtransports - Ansammlung von Stoffwechselprodukten). Es ist aber möglich, dass die Gefässe der Chorioidea durch die Sauerstoffeinwirkung nur leicht konstringiert werden und alle Schichten der Netzhaut ausreichend, vielleicht bis zum Exzess mit Sauerstoff versorgen.^{+))}

Wenn die typischen Erscheinungen der frühen r.F. auftreten

- a) innerhalb des Inkubators unter ständiger Einwirkung des Sauerstoffs, so handelt es sich deshalb wahrscheinlich um einen Versuch der Retinagesfisse, diese Ernährungsstörungen zu kompensieren;
- b) nach Entfernung des Kindes aus dem Sauerstoffinkubator mag es zu einem Sauerstoffmangel in den inneren, von der Chorioidea am weitesten entfernten Netzhautschichten kommen und dadurch der Anfangsschaden vergrössert werden (11, 259, 263a, 263b⁺⁺⁾).

+) ASHTON und COOK (13) weisen darauf hin, dass zwar in den frühen Entwicklungsstadien die Netzhaut von den Gefässen der Chorioidea ernährt wird, die Kapillaren der Chorioidea während des ganzen Lebens bestehen bleiben, aber (nach Untersuchungen von MICHAELSON 1951) nur teilweise die äusseren Retinaschichten versorgen, die sie in einer Tiefe von 130 Mikron durchdringen. D.h. aber, dass die Kapillaren der Chorioidea die Netzhaut nur bis zu einer begrenzten Entfernung hin ernähren.

++) KINSEY u. Mitarb. (178) glauben, aus dem gelegentlichen Auftreten der frühen r.F. vor Absetzen der O₂-Applikation (und der mit Verlängerung der O₂-Applikation ansteigenden Häufigkeit der Erkrankung) schliessen zu können, dass der die Krankheit auslösende Faktor der Sauerstoff per se ist und das Auftreten der Krankheit nach Ausschleusung der Kinder nur eine Verzögerung darstellt - s. S. 51, Anm. ++) unten. - Sie schreiben: "... also relatively infrequent, some cases of RLF (r.F.) were observed to occur before removal from oxygen. These observations indicate that the exposure of an infant to oxygen is the initiating factor which eventually leads to the pathologic changes which culminate in RLF even though the time of appearance of the first changes may

2. Die durch den Sauerstoff ausgelöste Verengung der Netzhautgefäße führt zu Ischämie (8) und dadurch zu Gewebsanoxie (19, 133, 215, 226, 226a, 348).⁺
3. Anoxie ändert den Partialdruck und führt dadurch zu entsprechenden Störungen (4).
4. Hohe Sauerstoffkonzentrationen inaktivieren eventuell die intrazellulären Enzyme, besonders jene, die in Beziehung stehen zum Benztraubensäure-Oxydasesystem, und zwar besonders der Succinodehydrogenase, so dass die 'paradoxe Situation der Anoxie der Retinazellen bei angestiegener Gewebssauerstoffspannung' entsteht (11, 257, 259, 348, 359).⁺⁺

be delayed while the infant is kept in oxygen." (178), (S. 525). - Hinsichtlich des Krankheitsbeginns unter O_2 -Applikation s. jedoch auch S. 51, Anm. ++) u. S. 66, Anm. ++) sowie S. 87.

-
- +) Bei einem jeden an Hypoxie leidenden Gewebe kommt es zu folgenden pathologischen Erscheinungen bzw. Veränderungen: Ödembildung, Streckung, Dilatation und Schlingelung der Gefäße in dem Bestreben, das notleidende Gewebe besser mit Sauerstoff zu versorgen. - Wird dann eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes wieder hergestellt, so erfolgt die Rückbildung der pathologischen Veränderungen, jedoch bleiben die Gefäße in einem hypersensitiven Zustand, d. h. bei Wiederholung der Schädigung durch Hypoxie kommt es zu einer Hyperreaktion der Gefäße (s. auch S. 65. d) - Tierversuche -). - Wird eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht wieder hergestellt, so schreiten die anfangs genannten pathologischen Veränderungen fort: Ausdehnung des Ödems, Gefäßproliferation, Gefäßneubildung, Vasostasis, Kapillarschädigung, Hämorrhagien, Organisation, Atrophie, Reparation. - - Die pathologischen Veränderungen der r. F. folgen diesem Muster (321). - Die r. F. ist der missglückte Versuch des Auges, durch Gefäßneubildung die ungenügende Sauerstoffversorgung der Netzhaut zu beheben (82).
- ++) Den obigen Ausführungen stehen die Beobachtungen von HELLSTRÖM (137) gegenüber: Tiere, die von Geburt an bis zu einem Monat mit 70 % Sauerstoff überatmet wurden, zeigten keine abnorme Aktivitätsintensität oder abnorme Verteilung der Succinodehydrogenase. -

PEDLER (263a) kommt

5. Sauerstoffzufuhr unterdrückt die anaerobe Glykolyse der embryonalen Retina (15, 41, 42).
6. Durch Einwirkung von Supplementärsauerstoff ändert sich in der unreifen Netzhaut der intrazelluläre vorwiegend anaerobe Stoffwechsel und führt zur Zellschwellung mit der Folge, dass das umgebende Gewebe auf die Gefäße drückt (15b).⁺
7. Hohe Sauerstoffkonzentration wirkt eventuell (cyto-) toxisch (133, 263) und stimuliert die Mitose (46) (RYAN zit. v. ROPER (296)).⁺⁺
8. Hohe Sauerstoffkonzentration stört - bedingt durch die noch nicht funktionstüchtigen vasomotorischen Zentren - das normale O_2 - CO_2 -Verhältnis (11, 21, 91). (S. auch S.89, Anm.++).
9. Hyperoxygenation mag eventuell einen vasokonstringierenden Faktor bilden, der, akkumuliert, zur Schliessung der Retinaarteriolen, möglicherweise durch Spasmus, und des venösen Kreislaufs durch passiven Kollaps führt. Dass dieser hypothetische Faktor eine spezifische Wirkung auf die wachsenden Gefäße hat, mag im Zusammenhang stehen mit ihrer unreifen Nervenversorgung (11).^{x)}

PEDLER (265a) kommt auf Grund seiner Tierversuche (mit ionisierenden Strahlen) ebenfalls zu der Ansicht, dass das biochemische System durch Sauerstoff nicht beeinflusst wird. Er schreibt: "... these experiments provide no evidence to suggest that the biochemical systems known to be affected by both oxygen and irradiation are essentially involved in the vaso-obliterative effects of oxygen." (S. 181).

+) S. auch S. 86, 3.

++) Eine toxische Wirkung des Sauerstoffs ist aus folgenden Gründen nicht annehmbar: Der Sauerstoff kann nicht verantwortlich gemacht werden für die ophthalmoskopisch zu sehenden Veränderungen, identisch mit jenen, die evtl. zur r.F. führen bei Kindern direkt oder wenige Tage oder Wochen nach der Geburt oder durch Abbruch der Sauerstoffapplikation unter mit Hypoxie übereinstimmenden Umständen; weiter würde eine toxische Wirkung des Sauerstoffs die beobachtete Rückbildung der pathologischen Erscheinungen durch Sauerstoff ausschliessen (321) - s. S. 79, 5.; S. 104/105; S. 109, ad 2. mit Anm.+).

x) ASHTON und COOK (11) sind der Ansicht, dass hier die Forschung einzusetzen hat, um das Vorhandensein eines solchen Faktors entweder auszuschliessen oder nachzuweisen.

II. Hypoxie: "relative Anoxie" (2a, 4, 15b, 19, 20-22, 39, 145, 153, 159, 163, 192, 197a, 225, 226, 320, 321, 336, 348, 350, 358, 359): Es wird angenommen, dass durch die Gewöhnung an hohe Sauerstoffkonzentrationen (während Aufenthalt des Kindes im Sauerstoffinkubator) die unreife Netzhaut (mit dem gegebenen höchsten Sauerstoffanspruch unter allen Geweben) ihre Fähigkeit verliert, plötzliche Reduktion der Sauerstoffkonzentration zu tolerieren: Die unreife Retina vermag - für die Gewöhnung an die niedrigere Sauerstoffkonzentration - mit den notwendig werdenden physiologischen Veränderungen nicht schnell genug zu folgen (320).⁺⁾ Oder: Durch die Überführung (aus hoher Sauerstoffumgebung) an die normale Luft erleidet die Netzhaut einen Sauerstoffmangel, der dem Grade nach sehr viel stärker ist, als er eingeführt werden kann durch hypoxische Atmosphären, wie sie für die Lebenserhaltung notwendig sind (11).⁺⁺⁾ Begründet werden diese Annahmen mit dem Hinweis auf die übereinstimmenden klinischen und tierexperimentellen Beobachtungen und Untersuchungen:

1. Das Einsetzen der pathologischen Veränderungen bei der r.F. erfolgt:
 - a) nach plötzlicher oder zu schneller Entfernung der Kinder aus den überhöhten Sauerstoffkonzentrationen der Inkubatoren;
 - b) innerhalb der Inkubatoren nach unvorhergesehenem Abfall der Sauerstoffkonzentration (z.B. zunächst unbemerkte Verminderung des Sauerstoffzustromes oder sonstiges Absinken der Sauerstoffkonzentration aus technischen oder menschlichem Versagen; Hinzukommen schwerer, entsprechender Erkrankungen - mit Störung der Sauerstoffversorgung des Blutes bzw. des Gewebes -) s. auch S. 51, Anm. ++).
2. In allen Fällen folgt der Verlauf der r.F. dem Muster eines an Hypoxie leidenden Gewebes.^{x)}
3. Nach (unsachgemässer) Entlassung aus wiederholter Sauerstoffbehandlung, d.h. nach Wiederholung des Sauerstoffabfalls, antworten die

+) Während der Zeit des nachgeburtlichen rapiden Wachstums des Auges reagieren die Netzhautgefäße viel heftiger als im späteren Leben auf eine beginnende physiologische Unausgeglichenheit (186).

++) S. hierzu jedoch auch S. 67, 4.

x) S. S. 76, Anm. +).

Retinagefäße mit Hyperreaktion, d.h. das Kind ist durch die erste Schädigung sensibel geworden gegen Hypoxie.

4. Schnelligkeit des Krankheitsausbruchs und Schwere der anatomisch-pathologischen Veränderungen hängen ab von:
 - a) dem Grade und der Dauer der Hypoxie;
 - b) der Sensibilität des Kindes gegen Hypoxie (321).
5. Eine rechtzeitige Unterbringung bzw. Zurückbringung des an r.F. erkrankten Kindes in hohe Sauerstoffkonzentrationen, d.h. Aufhebung des bestehenden hypoxischen Zustandes, führt zur Zurückbildung der frühen, d.h. reversiblen pathologischen Veränderungen (321) (s.S.104/105).
6. Ein Kind mit r.F. zeigt keine Veränderungen in Farbe und Atmung (keine Zyanose), nur seine Netzhaut, weil mit dem höchsten Sauerstoffanspruch unter allen Geweben, ist betroffen; die bestehende Hypoxie ist relativ (321).

Zu 5. a) - S. 73 -: Das Vorkommen der retrolentalen Fibroplasie auch bei Kindern, die nie eine Sauerstoffapplikation erhalten haben, erklären die Vertreter der Theorie der "relativen Anoxie" (19-22, 31, 73, 225, 226, 226a, 320, 321) mit dem Auftreten oder Vorhandensein einer solchen aus anderer Ursache (169), z.B. (wie schon mehrfach genannt) schwere Erkrankung des Respirationstraktus (31), wie interstitielle Pneumonie^{†)} u. ä. (19, 20, 225-226a, 350) und Krankheiten, die Anämie auslösen oder Anämie per se, auch Anämie der Unreife; Vergiftungen (wie z.B. durch CO bei Heizung des Kinderzimmers mit Ölofen und ungenügender Zimmerlüftung (320), subnormale pulmonale Ventilation (4), verdickte Alveolarwände (Erschwerung des Gasaustausches (320)); Gegenwart von fetalem Hämoglobin (das den Sauerstoff schneller aufnimmt als das Hb des Erwachsenen, es aber weniger bereitwillig abgibt als dieses (320)) sowie zu niedrige Körpertemperatur (Unterkühlung führt zu vermin-

+) MANSCHOT (226) betont ausdrücklich: "... especially interstitial plasma cell pneumonia .." (S.596) und führt an anderer Stelle wie folgt aus: "This interstitial plasma cell pneumonia of premature infants probably is an etiologic factor in a considerable number of cases of retrolental fibroplasia." (225), (S.840).

derem O_2 -Wechsel⁺⁾⁺⁺⁾ - Als Vertreter der direkten Wirkung des Sauerstoffs per se hält PATZ (257, 259, 260, 263a) das gelegentlich zu beobachtende Vorkommen der r.F. bei vorzeitig geborenen Kindern, die nie eine O_2 -Applikation erhalten haben, als möglich entstanden wie folgt: Der O_2 -Gehalt des arteriellen Blutes des Kindes in utero beträgt ca. 50 % und steigt innerhalb weniger Stunden nach der Geburt auf ca. 90 % an. Dieser rapide Anstieg der Sauerstoffspannung könnte, theoretisch, in einer sensitiven Retina zur Gefäßkonstriktion und schliesslich Gefäßproliferation führen:^{x)} Die Endreifung des vorzeitig geborenen Kindes erfolgt unter erheblich höherer Sauerstoffspannung als bei normaler Gestatio.^{xx)}

+) Die Unterkühlung ist nach CURRENCE (63) ein wesentlicher Faktor in der Ätiologie der r.F.: Durch den herabgesetzten Sauerstoffwechsel kommt es bei der von Allen Geweben am meisten sauerstoffbedürftigen Retina zur Anoxie - s.S. 81, Anm. +).

Nach PEDLER (2651) dagegen bietet der durch Unterkühlung herabgesetzte Sauerstoffwechsel einen Schutz gegen die Bildung der r.F., und zwar gegen eine möglicherweise toxische Wirkung des Sauerstoffs, während steigende Körpertemperaturen die Empfindlichkeit gegen Sauerstoff erhöhen.

++) ASHTON u. Mitarb. (11) fanden im Tierversuch, dass bei einer Erniedrigung der O_2 -Konzentration der Atemluft, es zu einer starken Vergrösserung aller Netzhautgefässe kam und die Kapillarentwicklung in den verschiedenen Gebieten stark variierte. Eine Gefässneubildung wurde jedoch nur in einem Falle gesehen, begrenzt auf ein kleines Gebiet innerhalb der Nervenfaserschicht der temporalen Peripherie. Alle Sektionen zeigten jedoch ein vermehrtes angioplastisches Wachstum, dass sich aber in keinem Falle in den Glaskörper erstreckte. - Auf Grund dieser Befunde glauben ASHTON u. Mitarb., dass dieser Anstieg des angioplastischen Wachstums wahrscheinlich innerhalb der oberen Grenze des Normalen liegt. Ähnlich berichtet auch PATZ (261). S. dazu auch S. 67, 2. Absatz' und im Gegensatz dazu S. 67, 1 Abs. und Anm. ++) und dann wieder S. 68, 5.

x) S. S. 75, a).

xx) DOLCET-BUXERES (71, 72) glaubt, dass die r.F. eine übersteigerte-Abwehrreaktion der Netzhaut ist auf autotoxische Reize infolge von Zirkulations- und Stoffwechselstörungen: Die Bildung der normalen

Zu 5. b) - S. 73 -: Auf Grund klinischer Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse (zum Teil unterstützt durch Resultate von Tierversuchen-s.S. 61, b)- sieht SZEWCZYK (320, 321) in der retrolentalen Fibroplasie das unkompenzierte Stadium einer retinalen Hypoxie, ausgelöst zu einer Zeit, in der die retinalen Elemente noch nicht voll entwickelt sind und die Netzhaut einen Sauerstoffbedarf hat, der höher ist als der irgendeines anderen Gewebes.^{+))}

Wird der Fetus in utero einer hypoxischen Periode ausgesetzt (169) (durch Schwangerschaftserkrankungen, die die Sauerstoffversorgung stören - Placentaanomalien, uterine Blutungen, entsprechende Medikation vor der Geburt u. ä.) oder unter der Geburt (z.B. Anaesthesie zur Zeit der Entbindung u. a.), so kann es zu einer Schädigung der Augen und evtl. auch anderer Organe kommen, wobei die Schädigung abhängt von der Schwere und Dauer der auftretenden Hypoxie und dem Entwicklungsstadium des Fetus, in dem dieser von ihr betroffen wird.⁺⁺⁾ D.h. das Kind kann mit entsprechenden Schäden geboren werden oder sie kurz

Kammerwinkelverhältnisse erfolgt erst im letzten Gestationsmonat. Bis dahin zeigt das Auge erhöhten Druck. Bleiben diese Verhältnisse längere Zeit bestehen, so kommt es durch venöse Stauung zur Retention toxischer Stoffwechselprodukte mit der Folge der frühen Erscheinungen der r.F.: Netzhautödem und -exsudat und, zwecks deren Organisation, Einsprossung neuer Gefäße (s.S. 46, d) und S. 49, d)).

-
- +) SZEWCZYK (320) geht aus von der Annahme einer Variabilität des Sauerstoffbedarfs der verschiedenen schnell wachsenden fetalen Gewebe sowohl untereinander als auch des einzelnen Gewebes während seiner verschiedenen Entwicklungsstadien. -
 - \ BARBER (18), INGALLS (157), INGALLS u. Mitarb. (158, 159) fanden (Tierversuche), dass durch Anoxie sich schnell differenzierendes Gewebe stärker geschädigt wird als ruhende oder voll differenzierte Zellen.
 - ++) Die schädigende Wirkung mütterlicher Anoxie auf Augen und andere Organe des Fetus wiesen BARBER (18), INGALLS (157), INGALLS u. Mitarb. (158, 159) in Tierversuchen nach. Dabei hing die Art der Schädigung ab von der Schwere der subletalen Anoxie und dem Entwicklungsstadium des Fetus, in dem dieser von ihr betroffen wurde. S.S. 68, 5. mit Anm.+++).

nach der Geburt zeigen. War die Hypoxie nur leicht und kurzdauernd, so werden sich die pathologischen Erscheinungen zurückbilden (zumal, wie bereits oben gesagt, der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes nach der Geburt ansteigt), doch ist das Kind jetzt gegen Hypoxie sensibilisiert und wird bei erneutem Auftreten einer hypoxischen Periode, z.B. durch schwere Anämie oder plötzlichen Entzug von Supplementärsauerstoff, wahrscheinlich den fortschreitenden Typ der Krankheit zeigen, während das nichtsensibilisierte Kind in dem gleichen Falle wahrscheinlich kompensieren würde. (Damit dürften auch die Fragen 1. und 3. S.71/74 weiter beantwortet sein.) Je nach dem (frühen oder späten) Entwicklungsstadium des Fetus bzw. des vorzeitig geborenen Kindes, in dem dieser (s) von einer entsprechenden Hypoxie getroffen wird, werden die Schäden mehr komplexer oder elektiver Art sein: Tritt die Hypoxie auf zu einer Zeit, in der die Retina unter den Geweben den höchsten Sauerstoffanspruch hat, so wird nur diese geschädigt; haben aber andere Gewebe denselben hohen Sauerstoffbedarf wie die Retina, oder ist die Hypoxie schwer genug, um auch Gewebe mit niedrigeren Sauerstoffansprüchen zu treffen so werden alle diese Gewebe geschädigt.⁺⁾ Damit wäre dann auch die

+) SZEWCZYK (321) sah 3 rechtzeitig geborene Kinder (jedes der Kinder hatte ein Geburtsgewicht gehabt von über 7 pounds - 1 pound = 453 g -), die r.F. mit cerebralen Lähmungen und geistiger Unterentwicklung aufwiesen. Die Anamnese jedes dieser Kinder war "compatible" (verträglich) mit schwerer Hypoxie bei der Geburt. SZEWCZYK glaubt daraus schliessen zu können, dass bei einem Kinde im 9. Fetalmonat der Sauerstoffanspruch der Gehirnzentren ansteigt und sich dem der Netzhaut nähert (s. auch S. 61, Anm. +), a)). --- APPLE (4) schreibt nach MOSSBERGER, dass THORMER und LEWY die Wirkung wiederholter Anoxie auf das Gehirn von Katzen und Meeresschweinchen beobachteten und dabei feststellten, dass Gewebe ektodermaler und mesodermaler Herkunft betroffen wird, und dass es durch perivaskuläre Hämorrhagien und Koagulation zu dauernder struktureller Zerstörung feinsten Partikel des Gehirngewebes und der Neuroglia kam. Die Effekte wiederholter Hypoxie waren kumulativ: Nervenzellen, die in grosser Nähe von Kapillaren liegen oder von ihnen durchdrungen werden sind äusserst empfindlich gegen Variationen des Sauerstoffgehalts des Blutes. -

FLETCHER (87) hält es unter Hinweis auf die Untersuchungsergebnisse

Erklärung gegeben für die Entstehung der von REESE und BLODI (286, 287) beobachteten "Retinadysplasie" (s. S. 41 ^{+a}) und der von INGALLS (154, 155) und KRAUSE (183, 184) gesehenen "kongenitalen encephalo-ophthalmischen Dysplasie" (s. S. 11 und S. 41/42) ^{+b}.

Allgemein ausgedrückt besagen die vorstehend skizzierten Ausführungen SZEWCZYK's:

1.) Die r.F. ist in allen ihren Erscheinungsformen und Variationen des Krankheitsverlaufs erklärbar,

wenn als

Erkrankungsursache "relative Anoxie", d.h. Hypoxie des unreifen neuralen Gewebes angenommen wird, die sein kann

- a) primär eine ungenügende Oxygenation des Blutes oder
- b) eingeführt durch Entfernung der Kinder entsprechenden Alters bzw. entsprechender Reife (also Unreife) aus einer gewohnten Umgebung hoher Sauerstoffkonzentration so schnell, dass die notwendigen physiologischen Veränderungen nicht zu folgen vermögen.

von DICKENS (69) für möglich, dass das hohe Vorkommen von Gehirnschäden sowohl wie auch der r.F. - wie berichtet von KRAUSE (183, 184, 186, 188, 189) - im Zusammenhang stehen mag mit überdosierten Sauerstoffgaben. (DICKENS beobachtete an Gehirnschnitten von Ratten und anderen Organen und Geweben, dass überdosierter Sauerstoff zu irreversiblen Stoffwechselveränderungen führen kann.) -

GIBBS u. Mitarb. (106) sind der Ansicht, dass die Genese der Gehirnveränderungen (über das EEG gefundene Hinweise auf Epilepsie) sowohl mit der frühen Erblindung zusammenhängen wie auch als direkte Sauerstoffwirkung auf das Cerebrum aufgefasst werden kann.

+) Nach SZEWCZYK (320) unterscheiden sich von der "retrolentalen Fibroplasie"

- a) die "Retinadysplasie" nur dadurch, dass die Augen geschädigt werden zu einer Zeit, in der sie und andere Organe sich in einem bereits fortgeschrittenem Stadium der fetalen Entwicklung befinden;
- b) die "kongenitale encephalo-ophthalmische Dysplasie" nur dadurch, dass die Anoxie sich zu einer Zeit manifestiert, in der die Augen und das ZNS eine rapide Entwicklung durchmachen.

- 2.) Welche der verschiedenen Erscheinungsformen die r.F. im gegebenen Falle bildet sowie die Schwere des Krankheitsverlaufs im Einzelfalle hängt ab von
- a) dem fetalen Entwicklungsstadium und den derzeitigen Sauerstoffansprüchen der einzelnen Gewebe zur Zeit des Auftretens der Hypoxie,
 - b) der Schwere und Dauer der Hypoxie sowie
 - c) dem ein- oder mehrmaligen Auftreten der Hypoxie und ihrer Charakteränderung.

Zu dieser Theorie SZEWCZYK's ist folgendes zu sagen:

1. Die Hypothese der "relativen Anoxie" ist gut begründet und basiert auf einer mehr als 6 Jahren gesammelten Erfahrung: Während dieser Zeit wurden von SZEWCZYK hunderte von Kindern beobachtet und entsprechend seiner Theorie erfolgreich behandelt (321a).
2. Die Annahme der Hypoxie als Krankheitsursache wird unterstützt
 - a) durch den a l l g e m e i n auftretenden Ausbruch der Erkrankung n a c h Abfall der Sauerstoffkonzentration (der Atmungs-luft o d e r/und des Blutes) - s. S. 51 mit Anm. ++),
 - b) durch die signifikanten Ergebnisse systematisch durchgeführter klinischer Untersuchungen - s. S. 53, Anm. +) sowie S. 56, b) u. c).
 - c) teilweise durch die Ergebnisse von Tierversuchen: Ausbruch der Gefäßwucherungen (wie bei Kindern) nach Absetzen der O_2 -Applikation - s. S. 61, b)-, unter O_2 -Applikation nach Senkung der Atmungs- O_2 -Konzentration oder Blut- O_2 -Konzentration durch entsprechende Erkrankung der Tiere - s. Anm. ++) S. 65/66; Erzeugung der entsprechenden Augenveränderungen durch Hypoxie - s. S. 67, 1. Absatz. - Besondere Bedeutung aber scheint in diesem Zusammenhang den Untersuchungsergebnissen ASHTON's (15b) zuzukommen - s. S. 86/87 : Der Supplementärsauerstoff scheint zu einer Änderung des intrazellulären Stoffwechsels der unreifen Netzhaut zu führen; doch sind für die Bildung der Gefäßwucherungen - die immer erst nach Absetzen der O_2 -Applikation auftreten - hypoxische Bedingungen erforderlich. - Diese Beobachtungen decken sich mit der SZEWCZYK'schen Theorie, nach der das Kind, an die hohe Sauerstoffkonzentration "gewöhnt", ihren plötzlichen oder zu schnellen Entzug nicht zu tolerieren vermag; Die notwendig werdenden physiologischen Ver-

änderungen in der unreifen Netzhaut können nicht schnell genug nachfolgen, so dass es zu einer "relativen Hypoxie" kommt - s. S. 78.

- d) durch den Krankheitsverlauf per se, der stets dem Muster eines an Hypoxie leidenden Gewebes folgt - s. S. 16/18 und S. 76, Anm. +).
3. Nicht unterstützt zu werden scheint die Hypothese der "relativen Anoxie" durch die Ergebnisse der Tierversuche, nach denen eine graduelle Ausschleusung aus den Sauerstoffkammern die Bildung der Krankheit bei Tieren nicht verhüten konnte - s. S. 64, c), jedoch auch Anm. +) S. 65.
4. Abgelehnt wird in der Literatur u. a. besonders von KAUFMANN (167a) die Theorie der "relativen Anoxie" unter Bezugnahme auf die "Ergebnisse der kooperativen Studie, die von 18 amerikanischen Spitalern 1953 und 1954 durchgeführt wurde" (veröffentlicht von KINSEY u. Mitarb. (178)),^{+) nach denen die "angegebene (von PHILIPP (265b))^{+) Theorie der Genese (relative Anoxie)^{+) nicht mehr haltbar" ist und "nicht weiter propagiert werden" sollte. - Prüft man die Durchführung der genannten kooperativen Studie und ihre Ergebnisse, so ergibt sich, dass in dieser Studie der letzte Beweis dafür, dass die r.F. nicht durch "relative Anoxie" bzw. Hypoxie ausgelöst wird, nicht erbracht wurde - s. Anm. +) S. 54/55 u. Anm. +) S. 56/57 -. Damit aber entfällt die von KAUFMANN für seine Behauptung angegebene Begründung.}}}
5. Die Theorie der Hyperoxie in der Genese der r.F. ist zwar weniger gut begründet als die der Hypoxie, ist aber geeignet, Zweifel auf diese zu werfen.

Neben den Theorien der Hyp- und Hyperoxie findet man in der Literatur noch vertreten die Theorie des

III. Zusammenwirkens von Hyper- und Hypoxie. Dabei werden von den verschiedenen Autoren den Wirkungen der Hyper- und Hypoxie im einzelnen bei der Bildung der r.F. unterschiedlich grosse Bedeutung zugemessen. Hatte SZEWCZYK der Hyperoxie die Bedeutung der Gewöhnung des Kindes an diese zuerkannt (s. S. 78 und S. 84 unten), so vertreten nun andere Autoren folgende mehr oder weniger gut begründete Ansichten:

+) Klammerausdruck von Verf.

1. PATZ (259, 263a) schreibt⁺⁾ dem Supplementärsauerstoff eine doppelte oder fortgesetzte Wirkung auf die unreife Netzhaut zu, hält es aber auch nicht für ausgeschlossen, dass nach Absetzen der O_2 -Applikation die Retina zusätzlich von einem Sauerstoffmangel betroffen wird. PATZ schreibt wie folgt: "The effects of oxygen on the immature retina can be divided into two phases:
 1. A primary or initial vasoconstrictive effect; during this phase there is also a suppression of vascularization anteriorward
 2. A secondary or late proliferative phase." (263a) (S.511).
 "The secondary or later vasoproliferative phase may occur under two circumstances. First, proliferation can occur while the infant or animal is kept in oxygen continuously for a prolonged period. The secondary or late phase may also occur where vasoobliteration has been initially produced by oxygen and the infant or animal removed to room air while some of the retinal vessels are still obliterated. An abnormal proliferation of the remaining capillaries results. The removal to air may theoretically add an oxygen deficit to the retina already depleted by vasoconstriction of its normal blood-borne constituents." (S.158 ebenda.)
2. BEDROSSJAN u. Mitarb. (19-22) kommen auf Grund ihrer klinischen Beobachtungen (19, 20) und klinisch kontrollierten Studien (21, 22) zu der Erkenntnis, dass zwar der Hyperoxie eine nicht zu unterschätzende Rolle zukommt, nämlich die der Prädisposition, dass aber der die Krankheit auslösende Faktor die Hypoxie ist - s.S. 53 - 56 mit Anm. +) S. 53/54.
3. ASHTON (15b) fand im Tierversuch
 - 1.) a) sehr starke Hinweise dafür (den letzten schlüssigen Beweis hofft ASHTON noch erbringen zu können), dass es unter Einwirkung des Supplementärsauerstoffs zu einer Änderung des vorwiegend anaeroben Zellstoffwechsels der unreifen Netzhaut kommt mit der Folge der Zellschwellung, und dass nun durch den Druck des umgebenden Gewebes die Netzhautgefäße obliterieren.

+) Auf Grund klinischer Beobachtungen, der Ergebnisse kontrollierter Studien und Tierversuche (Vorkommen von Gefäßproliferationen in der unreifen Netzhaut bereits zu einer Zeit, in der die Kinder oder Tiere noch unter O_2 -Applikation stehen).

- b) Weiter beobachtete ASHTON, dass Obliteration der Netzhautgefäße Voraussetzung ist für das Auftreten anomaler Gefäßproliferation,
- c) dass diese aber nicht durch den Sauerstoff direkt hervorgerufen wird und niemals auftritt, solange das Tier unter O_2 -Applikation steht. ASHTON (15b) schreibt wie folgt: "... that the vasoproliferative reaction results purely from obliteration of the vessels and is not in itself directly concerned with oxygen exposure." (S. 14) "... the action of oxygen appears to be only inhibitory and confined to the actual period of exposure. This distinction is of some importance" (a. a. O. ebenda). "... vasoproliferation does not occur, although the animal be exposed to the same concentration and period of hyperoxia as in the standard experiment." "... and since they (d. Gefäße) do not proliferate in oxygen⁺ but only on transfer to air, it follows

2.) that hypoxic conditions are also required." (S. 14).

4. HABEGGER u. Mitarb. (125, 125a), denen es gelang, die Erscheinungen der r.F. im Tierversuch sowohl unter hyper- als auch unter hypoxischen Bedingungen zu erzeugen, und die dabei feststellten, dass Hypoxie stärker schädigend wirkt als Hyperoxie⁺⁺ - s. S. 67 - schreiben wie folgt: "A few episodes of sustained hypoxia sufficed to produce residual lesions of the retina, whereas at least five days of hyperoxia were required to produce a comparable result." (125) (S. 390). "Retinopathies of immaturity may be initiated by either hyperoxia or hypoxia - probably by a common mechanism; hypoxia. The stage of retinal vascular development, when oxygen imbalance occurs, as well as its degree, duration, repetition, and changing character, may determine the end result.

The results of these experiments support a concept of retrolental fibroplasia as a late manifestation of oxygen want during the fetal period of development. In this regard, it is pertinent that the early manife-

+) S. dazu S. 86 (die entgegengesetzten Beobachtungen von PATZ).

++) Damit stimmen auch überein die Ergebnisse der von BEDROSSIAN u. Mitarb. (21, 22) durchgeführten klinischen Studien - s. S. 53/56.

stations of retrolental fibroplasia are dilatation and tortuosity of retinal vessels and frequently retinal hemorrhages. The signs are those of hypoxia; the practical demonstration is the necessity for a balanced oxygen supply." (125) (S. 391).

Fasst man die auf der Suche nach der Ätiologie und Genese der r.F. gefundenen Ergebnisse zusammen, so ergibt sich:

1. Das unreife Auge, das nach der Geburt die weiteren Entwicklungsstadien zunächst meist normal durchläuft, zeigt mit Erreichung des Reifestadiums eine gewisse Labilität: Der Augenhintergrund kann sich entweder zum Normalen weiterentwickeln oder er kann - aus noch unbekannter Ursache - Veränderungen bilden, die sich entweder wieder zurückentwickeln oder aber auch zur Bildung der r.F. weiterentwickeln können - s. S. 34/35.
2. Supplementärsauerstoff scheint die Instabilität des Augenhintergrundes, die dieser besonders mit Erreichung des Reifestadiums zeigt - s. S. 34/35 - zu unterstützen und die Bildung der r.F. zu fördern. Die genaue Wirkung des Sauerstoffs im einzelnen ist noch nicht restlos geklärt. Mit Sicherheit steht fest: Eine Unausgeglichenheit in der Sauerstoffversorgung der unreifen Netzhaut ist eine entscheidende Ursache für die Bildung der retrolentalen Fibroplasie.
3. Andere Verursachungsfaktoren als der Sauerstoff konnten bisher nicht nachgewiesen, aber auch **n i c h t a u s g e s c h l o s s e n** werden.

Die Unreife des Auges mit und ohne Sauerstoffapplikation als bisher erkannte Ursachen der r.F. verlangen als P r o p h y l a x e apodiktisch folgende Massnahmen:

1. Alle Anstrengungen zur Vermeidung vorzeitiger Geburt (112).
2. Schutz des Kindes vor, während und nach seiner Geburt vor einer Unausgeglichenheit seiner Sauerstoffversorgung, d.h. Schutz sowohl gegen Hyper- als auch gegen Hypoxie.

Für die Erreichung vorstehend genannter Ziele sind verantwortlich (320, 321):

I. Der Frauenarzt:

1. Vorbeugung vorzeitiger Geburt:

Beratung der schwangeren Frau: Vermeidung von Überanstrengung, Reisen im Flugzeug und Auto, u.a.

2. Vermeidung einer Hypoxie des Kindes:

- a) in utero: Bei eventuell auftretenden Erkrankungen der werden- den Mutter dürfen keine blutdrucksenkenden oder die Respiration herabsetzenden Drogen, Sedativa, Anaesthetica und Narcotica angewandt werden.
- b) Während der Geburt: Bei auftretender vorzeitiger Geburt, besonders wenn eine Anamnese existiert, die vermuten lässt, dass das Kind in utero einer Hypoxie ausgesetzt war (z.B. Plazenta- blutungen, entsprechende und schwere Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft), dürfen keine Geburtsmethoden angewandt werden, die evtl. eine (erneute) Hypoxie für das Kind zulassen (Hyperreaktion der Netzhautgefäße s. S. 65, d); S. 67, 1. Abs.; S. 76, Anm. +); S. 82).
- c) Nach der Geburt: Weder im Kreissaal noch während der Über- führung des Kindes nach der Frühgeburtenstation darf Sauerstoff ⁺), ++)

gegeben werden ausser bei strenger Indikation.

+) Empfohlen von einem joint pediatric-ophthalmologic-obstetric com- mittee (356).

++) In den Fällen, in denen Sauerstoffapplikationen für vorzeitig- bzw. neugeborene Kinder lebensnotwendig werden, empfiehlt FORTIER (91), dem Sauerstoff "CO₂ in nichttoxischen Proportionen" zuzusetzen (zwecks Erhaltung des O₂-CO₂-Gleichgewichts: Bei den noch nicht funktionstüchtigen vasomotorischen Zentren der - vorzeitig gebore- nen - Kinder wirken Sauerstoff und niedrige CO₂-Spannung gefäss- konstringierend, während CO₂ und Hypoxie zur Gefässdilatation führen). (21, 91). - S. auch GOLDMANN und TOBLER (109), die ein O₂-CO₂-Gemisch verwandten (Oxycarbon der Firma Carba, O₂ = 95 %, CO₂ = 5 %).

Andere Autoren (203, 362) empfehlen zwecks Erhalt einer unschäd- lichen Sauerstoffkonzentration, den Gebrauch von Mischungsappara- ten, die Sauerstoff mit Luft derart mischen, dass eine Sauerstoffkon-

II. Der Kinderarzt

hat dafür zu sorgen, dass das Kind keinen Schaden erleidet durch

zentration von weniger als 40 % erhalten wird, oder die Benutzung von Spezialbehältern, die 40 % Sauerstoff und 60 % Nitrogen enthalten.

"Eine Quelle, die eine Sauerstoffkonzentration von nicht mehr als 40 % enthält oder abgibt, ist die beste Sicherung gegen überhöhte Sauerstoffwerte. Falls unter solchen Voraussetzungen eine noch höhere Sauerstoffkonzentration indiziert erscheint, sollte eine zusätzliche Quelle benutzt werden." (Empfohlen vom "Committee on the Fetus and newborn Infant" der American Academy of Pediatrics - zit. von KAUFMANN (167a)). - (Hinsichtlich der "Unschädlichkeit" einer 40 %igen O_2 -Konzentration s. jedoch S. 92, Anm.++).

COLENBRANDER (53a) weist darauf hin, dass normaler Gewebsstoffwechsel rhythmische Variationen des kapillaren Blutdrucks verlangt, und er empfiehlt deshalb im Bedarfsfalle eine Sauerstoffzufuhr von 1 Liter/Minute^{x)} jeweils für die Dauer von 1/2 Stunde abwechselnd mit 1/2 Stunde ohne Supplementärsauerstoff. Diese Behandlung war erfolgreich in einem Falle, in dem sie versucht wurde. - Auch PATZ (263a) schreibt: "... our studies on duration of exposure show that a given concentration of oxygen is much less injurious when given intermittently than when the same level of oxygen is given by continuous exposure." (S.522). Leider macht PATZ zu dieser Empfehlung keine näheren Angaben.

Zu den gemachten Vorschlägen der intermittierenden O_2 -Applikation sei hingewiesen

- 1.) auf die im allgemeinen in der Literatur, besonders aber von SZEWCZYK verlangte, und von dem "Committee on the Fetus and newborn Infant" der American Academy of Pediatrics empfohlene (167a) Konstanterhaltung der O_2 -Konzentration während der gesamten Behandlungsdauer;
- 2.) auf die Ergebnisse von Tierversuchen, wonach durch intermittierende O_2 -Gaben
 - a) die Erscheinungen der r.F. ausgelöst wurden - s.S. 63, letzt. Abs. -, aber auch

x) Hinsichtlich der Beurteilung der Messung der O_2 -Zufuhr nach -Liter- Zufluss (statt nach Konzentration) s. S. 93, Anm.+).

bzw. über den Weg einer unrichtig angewandten Sauerstoffapplikation:

1. Ohne strenge Indikation keine Sauerstoffapplikation!^{+))}
2. Bei Indikation (Zyanose - nicht Akrozyanose - und Dyspnoe⁺⁺⁾)

A. Sauerstoffapplikationen nur in minimalen Mengen d.h. in niedrigstmöglicher Konzentration und für kürzestmögliche Dauer, gerade ausreichend für die Lebenserhaltung.^{+, x)} Die Sauerstoffapplikation darf ^{nur} auf Anordnung des Arztes erfolgen (263a, 321, 326):^{xx)} Die Verschreibung soll möglichst

-
- b) ihr Auftreten verhindert wurde, wenn die O₂-Zufuhr in ganz bestimmt festgelegten Intervallen erfolgte (basierend auf der Beobachtung einer sofortigen und verzögerten Wirkung des Supplementärsauerstoffs) s. Anm. x) S. 63/64.

ASHTON (15b), der im Tierversuch beobachtete, dass es zu einer Gefäßwucherung in der Netzhaut nur dann kommt, wenn eine Obliteration der unreifen Originalgefäße besteht - s. S. 86/87 -, und dass der Gefäßverschluss durch Thrombose erfolgt - s. S. 60/61 -, konnte im Tierversuch eine Gefäßobliteration und -proliferation verhindern durch prophylaktische Gaben des Antikoagulants "Tromexan (ethyl biscounaceta-te)" vor Beginn der O₂-Behandlung und während der -Behandlungsdauer. (11), (S. 415) und (15b), (S. 14).

MERCIER (321) berichtet, dass Versuche der Präventivanwendung von Chlorpromazin negativ verliefen.

+) Darin stimmen alle Autoren überein.

++) "Committee on the Fetus and newborn Infant" der American Academy of Pediatrics (zit. v. KAUFMANN (167a)).

x) "Die Sauerstoffkonzentration hat auf den niedrigstmöglichen Niveau festgelegt zu werden, auf dem die Symptome, die die Therapie indizieren, behoben werden können, wenn möglich, nicht über 40 %." - S. Anm. ++).

xx) "1. Sauerstoff ist genauso zu verschreiben wie jegliche andere therapeutische Massnahme, d.h. auf ärztliche Anweisung (Notfälle ausgenommen).

2. Routinemässige Verabfolgung von Sauerstoff ist nicht statthaft, eine medizinische Indikation wird gefordert." (S. Anm. ++).

auf Stundenbasis erfolgen mit niedrigst-möglicher Volumenkonzentration:^{+))}

1.) Die Minimumkonzentration⁺⁺⁾ ist mit einem zuverlässigen

+) LANMAN u. Mitarb. (202) verabreichten Sauerstoff nur in Fällen ausgesprochener Zyanose, und zwar unter 40 % O_2 -Konzentration. Dabei wurde immer wieder versucht, die O_2 -Applikation abzusetzen und diese dann nur bei Rückkehr der Zyanose wieder aufgenommen. Die O_2 -Zufuhr erfolgte für die Dauer von wenigen Minuten bis zu wenigen Stunden. Nicht-zyanotische Kinder erhielten Aerosol mit komprimierter Luft ("Aerosol therapy is given to non-cyanotic infants with compressed air.") (202) (S. 226).

++) Die optimale Sauerstoffkonzentration ebenso wie die optimale -applikationsdauer sind bis jetzt noch unbekannt (320). Eine Reihe von Autoren (22, 80, 86, 95, 111, 120, 135, 149, 192, 202, 203, 215, 253, 261, 270, 281, 317a, 320, 321, 356, 362) nimmt an, dass eine Sauerstoffkonzentration von unter 40 %, weniger als 5 Tage (39, 40, 294), (321a) oder weniger als 6 Tage (2a) und weniger als 7 Tage (270, 321) angewandt, ungefährlich ist. --

KINSEY u. Mitarb. (178), die über eine kooperative Studie von 18 amerikanischen Krankenhäusern berichten (mit Untersuchung von insgesamt 586 Kindern), geben an:

1. Die r.F. erreicht ihr maximales Vorkommen nach einer O_2 -Applikationsdauer von 2 - 3 Tagen - s.S. 54, Anm.+), 2. -.
2. Auch Kinder, die eine O_2 -Applikation von nie über 40 % hinaus erhalten hatten, bildeten r.F. (6 von 104 Kindern).
3. Das Vorkommen der r.F. blieb durch Unterschiede in der Durchschnittskonzentration von 33 % - 50 % O_2 relativ unbeeinflusst - s.S. 55, Anm. x) -.

KINSEY u. Mitarb. kommen zu der Schlussfolgerung: Es gibt keine den Sauerstoffgehalt der normalen Luft überschreitende Sauerstoffkonzentration, die nicht das Risiko der Bildung der r.F. in sich birgt. --

Auch DORELLO u. Mitarb. (72a) beobachteten die Bildung von r.F. bei 2 Kindern (dichorialen Zwillingen), die gleich nach der Geburt für die Dauer von 9 bzw. 11 Tagen ins Sauerstoffzelt kamen, wo sie einer O_2 -Konzentration von 35 % ausgesetzt waren. --

Ebenso berichtet SZEWCZYK (321a) das Vorkommen der r.F. in einigen Fällen bei Kindern, die nie mehr als eine 30 %ige Sauerstoffapplikation erhalten hatten (S. 117).

Oxymeter zu bestimmen (167a, 178, 263a, 321, 362), (nicht einfach durch Manipulieren an den Sauerstoffzufuhrventilen (321) bzw. nach Liter- O_2 -Zufluss (197a, 198, 257, 259, 357)⁺) und, wenn einmal festgesetzt, k o n s t a n t zu erhalten (die Sauerstoffkonzentration ist in regelmässigen Intervallen - täglich 3 mal (176, 178) bzw. mehrere Male (257), mindestens alle 4 Stunden (167a)⁺⁺) - zu messen).

- 2.) Jede Neugeborenen-Station sollte mit einem Oxymeter ausgestattet sein. - Notwendig durchgeführte Sauerstoffapplikation ist auf einer Karte einzutragen (263a) (Alter des Kindes und sein Gesundheitszustand - Allgemeinzustand und Zustand des Hintergrundes seiner Augen - bei Beginn der O_2 -Behandlung, Höhe der applizierten O_2 -Konzentration, Dauer der O_2 -Behandlung, Alter des Kindes bei Absetzen der O_2 -Applikation und derzeitiges Allgemeinbefinden des Kindes sowie Zustand seiner Augen).⁺⁺⁺)
- 3.) Es darf n u r g e s c h u l t e s Personal beschäftigt werden, das g e n a u e s t e n s vertraut ist mit der Handhabung der

+) Die Sauerstoffmenge soll immer nach Konzentration und nicht nur nach Sauerstoffzustrom gemessen werden (259). - ZANEN u. Mitarb. (365) untersuchten die Abgabe von Sauerstoff aus den Bomben für die Inkubatoren und stellten dabei fest, dass die an den Flaschen angebrachten Messgeräte nicht sehr genau sind. Es wurden ein belgischer und ein amerikanischer Inkubator untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei einer tatsächlichen Abgabe von 8 Liter O_2 /Min. in dem amerikanischen Inkubator eine O_2 -Konzentration von 71 %, und in dem belgischen eine solche von 38 % bestand. - Ähnlich berichten auch WEINTRAUB u. Mitarb. (357) sowie LAMOTTE (198). LAMOTTE (197a) schreibt dazu: "Oxygen concentration should be determined by actual measurements of the oxygen concentration, and not by liter flow. For example, the same liter flow per minute in two different Isolettes has been found to vary as much as 30 %." (S.267).

++) S.S.91, Anm.++).

+++ "Every nursery should be equipped with an oxygen analyzer." - "A special oxygen chart or some system of recording on the standard hospital chart should be provided." (263a), (S.522).

Sauerstoffapplikation, und das unter Hinweis auf die Gefahren des Sauerstoffgebrauchs zur Anwendung grösster Sorgfalt anzuhalten ist (259, 263a), wobei die Anweisungen schriftlich gegeben werden sollten (362).

- 4.) Abgenutzte Apparaturen dürfen nicht verwendet werden (321).
- 5.) Das Kind soll während der Fütterung im Sauerstoffinkubator verbleiben, wobei die Fütterungsöffnungen wirksam abgedeckt sein müssen (259, 321).
- 6.) Kinder, die eine schnelle Besserung zeigen, so dass eine weitere Sauerstoffapplikation sich erübrigt, sollen innerhalb der ersten Woche in die normale Atmosphäre gebracht werden. Die Gewöhnung kann meistens schnell erfolgen,⁺ vorausgesetzt, dass keine Veränderungen des Augenhintergrundes oder schwere Anämie bestehen.

B. Müssen hohe Sauerstoffkonzentrationen über eine längere Zeit appliziert werden, weil der anfängliche Allgemeinzustand des Kindes oder irgendwelche anderen Gründe (z.B. schwere Erkrankung der Respirationswege oder Auftreten schwerer Anämie während ein Kind z.B. wegen Zyanose unter Sauerstoffbehandlung steht) dies für die Lebenserhaltung des Kindes erforderlich machen, so ist allergrösste Sorgfalt anzuwenden:

- 1.) Vorsichtsmassnahmen wie S. 92/94, 1.) - 5.) genannt. Dazu
- 2.) regelmässige Kontrolle des Augenhintergrundes durch den Ophthalmologen.

+) Es scheint, dass es ungefähr einer Woche (5 - 6 Tage) bedarf, bis ein Kind sich soweit an eine bestimmte Sauerstoffkonzentration gewöhnt hat, dass ihr Entzug zu entsprechenden pathologischen Veränderungen führt (40, 270a, 294, 321). - S. S. 51, b), dazu jedoch auch S. 54, Anm. +), 2. a) sowie S. 92, Anm. ++), 2. Abs., 1. PATZ (263a) schreibt: "It cannot be overly stressed that in a sensitive premature infant exposures for as long as 2 to 3 days at moderate concentrations (von O_2 : Verf.) may be injurious to the premature retina." (S. 523).

- 3.) Erlaubt der Allgemeinzustand des Kindes das Absetzen der über eine längere Zeit gewährten O_2 -Applikation, so sind - wenn die Augen nach vorausgegangener Untersuchung durch den Ophthalmologen als normal befunden wurden - für die Ausschleusung des Kindes folgende Methoden angegeben:
- a) Ausschleusung durch graduelle Reduktion der O_2 -Konzentration mit Kontrolle der kindlichen Augen durch den Augenarzt direkt vor und kurz nach jeder Reduktion der O_2 -Konzentration
1. empfohlen bzw. erprobt von
- aa) SZEWCZYK (321, 321a): Hinsichtlich der hier vorzunehmenden Reduktionsraten s. S. 52⁺: hinsichtlich der Begründung dieses Ausschleusungsverfahrens s. S. 78/79;
- bb) BEDROSSIAN u. Mitarb. (21, 22): Die Reduktion der O_2 -Konzentration soll nicht mehr als 10 % alle 5 Tage betragen (21). Hinsichtlich der Begründung für die stufenweise Ausschleusung des Kindes s. S. 56 -: Die statistisch signifikanten Ergebnisse kontrollierter Studien, die die Autoren zu folgender Erkenntnis führen: "The commonest precipitating factor in the disease is the improper withdrawal of supplemental oxygen. Therefore, if an infant is given supplemental oxygen, a gradual reduction in the oxygen concentration of the infant's environment should be made before oxygen is stopped." (22), (S. 518). (Dieses schließt auch eine O_2 -Entwöhnung des Kindes ein in den Fällen, in denen die O_2 -Zufuhr nur während einer kürzeren Zeit erfolgte - S. S. 58, Anm. 2.), 1. Abs., letzt. Klammerausdruck.
- cc) HUGGERT (153) empfiehlt auf Grund seiner klinisch kontrollierten Untersuchung von 121 vorzeitig geborenen Kindern (und seiner vorausgegangenen klinischen Beobachtungen bei 130 vorzeitig geborenen Kindern (152)), das Absetzen der O_2 -Applikation vorzunehmen durch allmähliche Verringerung der O_2 -Zufuhr.
- dd) MANSCHOT (226) schleusste (nach Behandlung einer akuten r.F. mit Sauerstoff - s. S. 106, Anm. +) -) das Kind aus einer 30%igen O_2 -Konzentration aus wie

+) mit Anm. +) S. 52/53.

folgt: Reduktion der O_2 -Konzentration um jeweils 2 % an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, dann täglich Reduktion der O_2 -Konzentration um 1 %.

ee) Erfolgreiche graduelle Ausschleusungen werden ausser von den zuvorgenannten Autoren (aa) - dd)) noch berichtet von ALDE (2a), BLIX (31),⁺ JEFFERSON (163) sowie KUNDRATIZ und GROSS (192).

2. Für gerechtfertigt wird die schrittweise Ausschleusung des Kindes aus dem Sauerstoffinkubator von PATZ (259) sowie PATZ und Mitarb. (263) n u r in den Fällen angesehen, in denen die Netzhautgefässe eine beträchtliche Verengung aufweisen (wenn die Gefässkonstriktion bis zu 1/3 oder 1/4 des normalen Gefässkalibers fortgeschritten ist). Begründung: Ein nach der Ausschleusung auftretender Sauerstoffmangel verstärkt den durch die Direktwirkung des Sauerstoffs ausgelösten Anfangsschaden - s.S. 75, b) und S. 86.

b) Angezweifelt wird der Wert eines stufenweisen Absetzens der Sauerstoffapplikation von GORDON und Mitarb. (112), die schreiben: "Since regression of early changes has occurred in a majority instances without replacement in oxygen,⁺⁺ since in some infants regression has failed to occur when infants were returned to oxygen,⁺⁺⁺ since later stages have developed in infants while they were continuously in high oxygen (257),^x since the lesion has been produced experimentally in rats and mice while they were continuously in high oxygen,^{xx} it is difficult to consider that withdrawal of infants from oxygen can be primarily responsible for the disease." (S. 41).

+) BLIX (31) berichtet das vollständige Verschwinden der r.F. nach Einführung der SZEWCZYK'schen Behandlungsmethode: Notwendige O_2 -Applikationen in niedrigstmöglicher Konzentration für kürzestmögliche Dauer mit graduelltem Entzug vor endgültigem Absetzen (s. auch S. 119).

++) S. S. 19 und S. 114: Hoher Prozentsatz von Spontanheilung der r.F.

+++ S. S. 104/110 -: Sauerstoffbehandlung der r.F., Ablehnung dieser Therapie und Gegenargumente.

x) S. dazu S. 51 mit Anm. ++).

xx) S. dazu S. 65 mit Anm. ++) u. S. 66 mit Anm. +) sowie S. 87, c).

- c) Als schädigend bezeichnet wird die graduelle Entlassung der Kinder aus den Sauerstoffinkubatoren unter Hinweis auf die schädigende Wirkung des Sauerstoffs per se und Ablehnung der Genese der relativen Anoxie von
1. GYLLENSTEN und HELLSTRÖM (124). Begründung: s. S. 64, c) (Tierversuche);
 2. KAUFMANN (167a)⁺ unter Hinweis auf den Bericht von KINSEY u. Mitarb. (178) - s. Anm. +) S. 54/55 und Anm. +) S. 56/58 sowie S. 85, 4.
 3. KINSEY u. Mitarb. (176 - 178) schreiben in diesem Zusammenhang: "Since the incidence of retrolental fibroplasia appears to increase with each additional day of exposure to oxygen during the first week or ten days of life, it follows that prolonging the stay of the infant in oxygen to permit slow weaning may increase the risk of developing the disease." (176), (S. 23).⁺⁺ "The rationale for condemning gradual weaning is based on the evidence presented, which shows that if you place a baby in oxygen four days instead of two days, the incidence rate doubles. Thus prolonging the stay in oxygen increases the risk of contracting retrolental fibroplasia. To balance the risk it would be necessary to have better evidence than I think is now available that rapid withdrawal increases the incidence of retrolental fibroplasia to a greater extent than the extra exposure to oxygen which may be involved in gradual weaning." KINSEY (177), (S. 41).⁺⁺
 4. PATZ u. Mitarb. (263) sowie PATZ (263a) vertreten hier folgende Ansicht: "... gradual withdrawal from oxygen does not prevent ocular lesions developing in the mouse eye. In our studies it was demonstrated that, on the contrary, gradual withdrawal frequently increased both severity and frequency of ocular lesions. These mouse

+) In Beantwortung des Artikels von PHILIPP (265b).

++) Die Äusserungen von KINSEY u. Mitarb. sowie KINSEY wurden gemacht in einem vorläufigen Bericht über die Ergebnisse der kooperativen Studie von 18 amerikanischen Krankenhäusern - s. dazu Anm. +) S. 54/55 und dagegen Anm. +) S. 56/58.

experiments showed that the additional oxygen that was administered in the period of gradual withdrawal from oxygen frequently represented the added amount of oxygen that was necessary to make an initial nontoxic⁺ exposure injurious to the animal eye. These animal data suggest the possibility that this same situation may occur during prolonged gradual withdrawal of a premature infant from oxygen." (263a), (S. 521/522).⁺⁺

+) Hinsichtlich der angenommenen toxischen Wirkung des Sauerstoffs Anm.++) S. 76/77 u. S. 77, Anm. ++} -Weiter schreibt ASHTON (15b) hierzu wie folgt: "These workers (gemeint sind PATZ u. Mitarb. 1953; PATZ 1954; GYLLENSTEN und HELLTRÖM 1954), and others have sought to explain these vascular proliferations (pathologische Gefäßproliferationen der Netzhautgefäße bei r.F.: Verf.) in terms of oxygen poisoning leading to inactivation of oxidative enzymes, particularly of succinic dehydrogenase; that is, they have postulated that the proliferations are caused by an anoxia which is histotoxic in type." "... I have always believed that vasoproliferative reaction results purely from obliteration of the vessels^{x)} and is not in itself directly concerned with oxygen exposure.^{xx)} This distinction is of some importance in understanding the general phenomenon vasoproliferation in the eye, and, although the evidence is not yet conclusive one way or the other, my contention is supported by a number of facts." (S. 13/14).

++) Hinsichtlich der Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Tierversuche für das Kinderauge s. S. 64/65 mit Anm. +) S. 65. Anders folgert PATZ (263a). Er schreibt: "One minor inconstancy, however, in these animal experiments is that the terminal stage of retrolental detachment of the human disease has not been produced" "They (gemeint sind OWENS und OWENS: Verf.) considered the stage of detachment of the retina as non specific resulting from organization of hemorrhages and vessels in the vitreous which

x) Bezüglich der Entstehung der Obliteration der Netzhautgefäße durch Supplementärsauerstoff s. S. 86, 3.

xx) S. 87, c).

- d) Das "Committee on the Fetus and newborn Infant" der American Academy of Pediatrics empfiehlt: "Die Sauerstofftherapie sollte abgesetzt werden, sobald die ursprüngliche Indikation wegfällt." (Zit. v. KAUFMANN (167a)). - In dieser Empfehlung wird nicht gesagt, ob die Sauerstoffapplikation abrupt oder graduell abgesetzt werden soll, und zwar besonders dann, wenn eine Sauerstoffzufuhr über eine längere Zeit notwendig geworden war. Diese Kommentarlosigkeit stellt einen Mangel dar und macht die angegebene Empfehlung im Hinblick auf die in der Literatur auf diesem Gebiete bestehende Kontroverse wertlos.

Zu welcher Ausschleusungsmethode der Kinderarzt sich nun auch immer entscheiden mag, immer ist diese mit aller gebotenen Vorsicht durchzuführen, d.h. unter Kontrolle der kindlichen Augen durch den O p h t h a l m o l o g e n: Das Ausschleusungsverfahren hat sich in j e d e m F a l l e n a c h d e m A u g e n b e f u n d bei dem Kinde zu richten und ist im ge-

detached the retina from its normal position. The close identity of oxygen-induced animal lesions to the primary pathognomic lesion seen in human RLF (r.F.: Verf.) is therefore highly significant and should us give confidence in applying data learned from animal experimentation to problems of human RLF." (S. 509/511). - -

Diese Ansicht PATZ's kann Verf. nicht teilen: Wenn nämlich eine Krankheit in dem einen Falle (Kind) so schwere Sekundärercheinungen bildet, dass es durch diese zur Erblindung kommt, im anderen Falle (Tier) aber diese Veränderungen nicht zu bilden vermag, so m u s s ein Unterschied zwischen den beiden Erkrankungsfällen vorhanden sein. Dieser Unterschied kann bestehen

1. entweder in der Natur der beiden Erkrankungen, (d.h. dass es sich um 2 verschiedene Krankheiten handelt - trotz der a n f ä n g l i c h klinisch und histopathologisch weitgehend übereinstimmenden Befunde), oder aber
2. in einem unterschiedlichen Reaktionsvermögen der verschiedenen Individuen (Kind und Tier) auf ein und dieselbe Krankheit.

In beiden Fällen aber können die erhaltenen Daten nicht (vorbehaltlos) einander gleichgesetzt oder gegenseitig substituiert werden.

gebenem Falle entsprechend zu modifizieren⁺) (s. hierzu auch Anm. +) S. 128/131.

+) Es ist daran zu denken:

1.) In der Genese der r.F. ist bis heute die Wirkung des Supplementärsauerstoffs noch unbekannt: Keine der bestehenden "Sauerstoff-Theorien" ist restlos anerkannt.
2.) Die Literatur ist kritisch zu werten: Es werden oft aus unzulänglichen Daten weitreichende Schlüsse gezogen.
3.) Die Ergebnisse der Tierversuche können nicht kritiklos auf das Kinderauge übertragen werden.

An klinischen Daten sind zu berücksichtigen:

1.) Die zunehmende Häufigkeit im Vorkommen der r.F. mit Verlängerung der O_2 -Applikationsdauer.
2.) Die frühen Erscheinungen der r.F. (Dilatation und Proliferation der Netzhautgefäße, Ödeme und Hämorrhagien) zeigen sich im allgemeinen nach Absetzen der O_2 -Applikation.
3.) Der Krankheitsbeginn, wenn vereinzelt bereits zur Zeit der noch andauernden O_2 -Applikation beobachtet, wird unterschiedlich beurteilt - s. S. 51, Anm. ++).
4.) Der Verlauf der r.F. folgt immer dem Muster eines an Hypoxie leidenden Gewebes.
5.) Die Erfolge des graduellen Absetzens der O_2 -Applikation werden sehr unterschiedlich angegeben (allerdings erfolgte die prozentuale Reduktion der O_2 -Konzentration in den einzelnen Fällen in unterschiedlicher Höhe und in unterschiedlich grossen Zeitintervallen).
6.) Die frühen Erscheinungen der r.F. bilden sich unter O_2 -Applikation wieder zurück - s. S. 77, Anm. ++), S. 79, 5. und S. 104/105.
7.) KINSEY und Mitarb. (178) berichten, dass nach einer O_2 -Applikationsdauer von 3 Wochen, es bei Fortsetzung der O_2 -Zufuhr zu keinen weiteren Anstieg der Erkrankungsziffern kommt. - s. S. 54, Anm. +), 2. a). D.h. dass mindestens in diesen Fällen ein graduelles Absetzen der O_2 -Zufuhr zu keiner weiteren Schädigung mehr führen und nur von Nutzen sein sollte.
8.) Erwachsene benötigen für den Übergang in eine Atmosphäre mit erniedrigtem O_2 -Gehalt eine Anpassungszeit von 7 - 10 Tagen;

- 4.) Ist das Kind erfolgreich an die normale Luft gewöhnt, so sind seine Augen noch monatelang zu beobachten, und zwar wieder von dem Augenarzt durch ophthalmoskopische Untersuchungen in 1-2 wöchentlichen Intervallen. Hat das Kind ein Alter von 6 Monaten erreicht, so ist im allgemeinen eine Bildung der r.F. nicht mehr zu erwarten.
- 5.) Bei Entlassung des Kindes sind die Eltern darauf aufmerksam zu machen, dass sie das Kind vor Infektionen, besonders der Respira-

vorzeitig geborene Kinder reagieren im entsprechenden Falle - nach den Beobachtungen SZEWCZYK's - wahrscheinlich in derselben Weise (321, 321a).

- 9.) Der Abfall der O_2 -Konzentration bei abruptem Absetzen des Supplementärsauerstoffs ist so hoch, wie er im normalen Leben nicht vorkommt.

An tierexperimentellen Daten liegen vor:

- 1.) Die den frühen Erscheinungen der r.F. ähnlichen Augenveränderungen konnten im Tierversuch sowohl durch Hyper- als auch durch Hypoxie erzeugt werden, wobei die Hypoxie stärker, d.h. schon nach kürzerer Zeit - im Vergleich zur Hyperoxie - wirksam war - s.S. 67. - Doch scheinen diese Ergebnisse noch weiterer Bestätigung zu bedürfen, zumal
- 2.) ASHTON fand, dass im Standardexperiment es unter Hyperoxie niemals zur Dilatation und Proliferation der Netzhautgefäße kam, sondern dass hierzu hypoxische Bedingungen erforderlich zu sein scheinen - s.S. 87.
- 3.) Graduelles Absetzen der O_2 -Applikation konnte im Tierversuch die Proliferation der Netzhautgefäße nicht verhindern, sondern höchstens verzögern (doch erfolgt auch die Reifung des Tierauges schneller als die des Kinderauges) - s.S. 64/65.
- 4.) Unter Sauerstoffapplikation bilden sich die Wucherungen der Netzhautgefäße wieder zurück - s.S. 65, d).
- 5.) Der Verlauf der Tierkrankheit unterscheidet sich in den Endstadien wesentlich von dem der Kinderkrankheit: Im Tierversuch können im allgemeinen die narbigen Endstadien der Krankheit nicht erzeugt werden; restlose Rückbildung der pathologischen Veränderungen ist die Regel - s.S. 62/63. Beim Kinde endet die Krankheit häufig mit Narbenbildung und partieller oder totaler Erblindung.

tionswege, schützen und bei Auftreten einer schweren Erkrankung eine augenärztliche Nachuntersuchung veranlassen.

C. Zwischenfälle:

Zeigt ein Kind noch während der Sauerstoffapplikation die Erscheinungen der r.F. bei zuvor normal befundenem Augenhintergrund,

- 1.) so ist das bei sonst zufriedenstellendem Allgemeinzustand - nach SZEWCZYK (321) - ein Zeichen dafür, dass die Sauerstoffkonzentration bei einer oder mehreren Gelegenheit(en) beträchtlich abgesunken war.

Sind die Veränderungen des Augenhintergrundes

- a) l e i c h t , so genügt Aufrechterhaltung einer bestimmten Sauerstoffkonzentration so lange, bis sich alle Veränderungen zurückgebildet haben; sind die Veränderungen
- b) s c h w e r , dann ist die Sauerstoffkonzentration bedeutend über den ursprünglichen Sauerstoffspiegel zu erhöhen und solange konstant zu erhalten, bis maximale Rückbildung der Veränderungen (s. S. 105) erfolgt ist.

- 2.) Bei Verdacht auf A n ä m i e sind die roten Blutkörperchen zu zählen und Hb zu bestimmen.

- a) Wenn Bluttransfusion indiziert, soll diese vorgenommen werden, solange das Kind sich noch in der Anfangs-Sauerstoffkonzentration befindet, und zwar möglichst direkt vor Reduktion der Sauerstoffkonzentration bzw. vor Absetzen der -applikation,⁺⁾ aber nur dann, wenn die Augenhintergrundbefunde negativ sind.

- b) (Blut)transfusionen sind k o n t r a i n d i z i e r t , wenn die frühen Zeichen der r.F. bestehen, und zwar besonders dann, wenn die Netzhautgefäße Blutaustritte zeigen (254, 321).⁺⁺⁾

+) Die Vermehrung der ro. Blutkörperchen direkt vor Reduktion der Sauerstoffkonzentration bzw. vor Absetzen der Sauerstoffapplikation unterstützt die Vermeidung einer Hypoxie (321).

++) SZEWCZYK (321) fand in mehreren Fällen schwere intraculare Hämorrhagien nach (Blut)transfusionen bei Kindern mit r.F.

Erklärung: Wenn sich die Kapillaren in einem Zustand befinden, der

III. Der Ophthalmologe

hat - wie schon zum Teil in den vorausgehenden Ausführungen gesagt - die Augenkontrolle des wegen seines Allgemeinzustandes mit Supplementärsauerstoff versorgten Kindes zu übernehmen und 'den Kinderarzt während der Durchführung der Sauerstoffbehandlung zu führen.⁺⁾ ihn während des Ausschleusungsverfahrens zu beraten und über den Zustand der Netzhautgefäße zu unterrichten, wenn Transfusionen beabsichtigt sind.' (321). - Der Ophthalmologe hat zu entscheiden, ob ein sonst gesund erscheinendes Baby wegen bestehender Veränderungen des Augenhintergrundes nach der Geburt eine Sauerstoffbehandlung erhalten soll oder nicht (321). (Weiteres s. nachfolgende Ausführungen.)

Hinsichtlich der Behandlung der retrolentalen Fibroplasie geht SZEWCZYK (320, 321) aus von

1. der Annahme, dass die Ursache der r.F. eine Hypoxie der Netzhaut ("relative Hypoxie"⁺⁺⁾) ist;
2. der Tatsache, dass bei gegebenen Voraussetzungen (s. später) unter Einwirkung des Supplementärsauerstoffs die erweiterten Netzhautgefäße sich wieder verengern und die neugebildeten pathologischen Gefäße obliterieren.⁺⁺⁺⁾

Nach SZEWCZYK erfolgt die Behandlung von Veränderungen des Augenhintergrundes wegen Verdacht auf r.F. in allen Fällen grundsätzlich in derselben Weise, ganz gleich, ob die pathologischen Erscheinungen ge-

Serum- und Blutaustritte gestattet, so wird durch Anstieg des Blutdrucks (durch Vermehrung d. Blutvolumens) die Blutaustrittsmenge erhöht. - In solchen Fällen ist die Reparation der Gefäßwände durch Erhöhung des Sauerstoffspiegels wieder herzustellen.

-
- +) Die Sauerstoffbehandlung eines vorzeitig (oder neu-) geborenen Kindes, hat nicht nur seinem Allgemeinzustand zu dienen, sondern auch auf den Zustand seiner Augen Rücksicht zu nehmen (321).
 - ++) S. S. 78 ff. sowie S. 87, c) mit 2.).
 - +++) S. auch S. 65, d); S. 79, 5. und S. 105.

sehen werden kurz nach der Geburt, ohne vorausgegangene O_2 -Applikation, nach entsprechend schweren Erkrankungen oder nach Entlassung des Kindes aus dem Sauerstoffinkubator.

Die Entscheidung darüber, ob ein Kind wegen r.F. behandelt werden soll oder nicht, trifft allein der Ophthalmologe (226, 321).

Die Kriterien, ob eine retrolentale Fibroplasie behandelt werden muss, sind

1. Fortschreiten der pathologischen Veränderungen;
2. Schwere der pathologischen Erscheinungen.

Eine Behandlung der retrolentalen Fibroplasie verspricht Erfolg nur in den frühen, reversiblen Stadien (s. S. 16 ff):

Sind die Veränderungen des Augenhintergrundes leicht, so bilden sich diese, besonders wenn nach der Geburt gesehen, meistens spontan zurück (s. S. 19, S. 34/35, S. 82 und S. 114). Sind die Veränderungen des Augenhintergrundes aber fortschreitend oder schwer (bes. bei Hämorrhagien im Glaskörper),

- 1.) gesehen nach der Geburt oder nach schweren Erkrankungen (bes. der Atemwege oder an schwerer Anämie u.ä.), dann unverzüglich⁺ Überführung des Kindes in eine 40 %ige (bis 45 %ige ?) Sauerstoffkonzentration (320, 321);
- 2.) gesehen nach vorausgegangener Sauerstoffapplikation, dann unverzüglich⁺ Zurückbringung des Kindes in den Sauerstoffinkubator (21, 226, 320, 321), und zwar in dieselbe Sauerstoffkonzentration, aus der es vor Auftreten der Erkrankung entlassen wurde, oder besser Überführung in eine Sauerstoffkonzentration, die höher ist als die Entlassung- O_2 -Konzentration war (321). S. dazu jedoch auch S. 112.

In beiden Fällen - 1.) und 2.) - sind

- a) die S. 92 ff. genannten Vorsichtsmassnahmen genauestens zu beachten: Irgendein plötzlicher, länger andauernder Abfall der Sauerstoffkonzentration ist auf jeden Fall zu vermeiden: Das Kind ist jetzt übersensibel und würde

+) Es ist ausserordentlich wichtig, dass früh mit der Behandlung begonnen wird, denn je weiter die Veränderungen fortgeschritten sind, um so langsamer erfolgt ihre Rückbildung (21, 321).

in einem solchen Falle mit Hyperreaktion seiner Netzhautgefäße antworten;

- b) die Augen des Kindes vom Ophthalmologen regelmäßig zu kontrollieren;
- c) Transfusionen während dieser Zeit kontraindiziert (s. S. 102, 2.) b)

Bei so durchgeführter Behandlung kommt es in den

frühen Stadien der r.F. zur Besserung innerhalb 24-48 Stunden;^{+) in den}

fortgeschrittenen Fällen können Tage vergehen, ehe eine Besserung zu bemerken ist (321).⁺⁺⁾

Die Beendigung der Therapie soll erfolgen, wenn maximale Rückbildung erreicht ist.

Als Kriterium für das Absetzen der Therapie gilt der Zustand der Netzhautgefäße: Sobald die Netzhautgefäße ihr normales Kaliber wieder erlangt haben, kann mit der Entwöhnung des Kindes von der hohen Sauerstoffkonzentration begonnen werden. Die Entwöhnung des Kindes ist jetzt - wie beschrieben S. 52 mit Anmerkungen +) S. 52/54 und S. 95/96 - mit allergrößter Sorgfalt durchzuführen (Gefahr der Hyperreaktion der Netzhautgefäße!).

Sind Behandlung und Entwöhnung ohne Zwischenfälle erfolgreich verlaufen, so muss das Kind noch Monate lang unter Beobachtung bleiben.

+) MANSCHOT (226) und SZEWCZYK (321) beobachteten, dass Gefäßerweiterungen selbst mit beachtlicher Dilatation, wenn bald unter Sauerstoff gebracht sich innerhalb von 1 - 3 Tagen zurückbildeten. Ähnlich berichteten BEDROSSIAN und Mitarb. (21). Diese beobachteten u. a. einen Fall mit ausgedehnter, rapide fortschreitender Netzhautablösung, die unter O₂-Behandlung zum Stehen kam; der Glaskörper hellte sich wieder auf, die Gefäße wurden normal und das Netzhautödem verschwand. - S. auch S. 109, Anm. +)

++) BEDROSSIAN und Mitarb. (21) schreiben dazu: "Generally, however, oxygen therapy was less effective in the recurrent cases or in infants for whom it was delayed. Anatomic and metabolic changes probably took place which were irreversible and this made the therapy less effective." (S. 84).

Irgendeine nachfolgende Erkrankung, die zu Anämie oder Respirations-schwierigkeiten führt, sollte alarmierend wirken: Die Augen sind jetzt mit äusserster Sorgfalt zu beobachten.

Tritt Rezidiv auf, so ist die Behandlung zu wiederholen (21, 226).⁺

Einwendungen gegen die Behandlung der r.F. mit Sauerstoff werden gemacht unter Hinweis darauf, dass

1. den Therapieerfolgen SZEWCYK's ausreichende Kontrollen fehlen (202, 259),
2. die r.F. einen hohen Prozentsatz von Spontanheilungen aufweist (202, 259),⁺⁺
3. die Gefahr der Hyperreaktion der Netzhautgefässe bei Zurückbringung des Kindes in die normale Atmosphäre gegeben ist als direkte Folge der "Reoxygenation" (11),

⁺) BEDROSSIAN u. Mitarb. (21) berichten von einer erfolgreichen Sauerstoffbehandlung in 24 Fällen akuter r.F. Dabei musste in 14 Fällen wegen Rückfalls die Behandlung wiederholt werden, und in einem Falle musste die Sauerstofftherapie sogar 4 mal wiederholt werden, weil es jedesmal nach Absetzen der Behandlung zum Rückfall kam. - MANSCHOT (226) berichtet wie folgt: Ein Kind mit 1000 g Geburtsgewicht wurde einen Monat lang in einer Sauerstoffumgebung von 65 % gehalten. Vor Überführung des Kindes in Zimmerluft war der Hintergrund in beiden Augen normal. Eine Woche später bildete das Kind Netzhautödem. Die jetzt angesetzte Sauerstofftherapie zog sich über 2 Monate hin, weil in dieser Zeit das Netzhautödem 4 mal auftrat, sobald die O_2 -Konzentration reduziert wurde, und jedesmal wieder verschwand, sobald die O_2 -Behandlung mit höherer Konzentration durchgeführt wurde. Eine endgültige Heilung erfolgte, nachdem das Kind ein Gewicht von 3000 g erreicht hatte. - MANSCHOT kommt auf Grund seiner Beobachtungen zu folgenden Schlussfolgerungen: "Careful control of the eyes is necessary, and the flow of oxygen must be increased again when the retinal changes reappear. It will often be necessary to continue the ophthalmologic controlled oxygen therapy until the infant has reached a weight of about 3000 gm." (S. 600).

⁺⁺) S.S. 19 u. 114.

4. eine noch unbekannte schädigende D i r e k t wirkung des Sauerstoffs besteht, so dass durch eine Sauerstofftherapie die Krankheit verschlimmert werden mag, wenngleich 'dieser Fall wahrscheinlich selten ist', (11, 20, 21, 91, 133, 259),⁺)
5. keine der bestehenden "Sauerstoff-Theorien" in der Pathogenese der r.F. bisher vollständig anerkannt wurde (11), und
6. die Sauerstofftherapie nicht in allen Fällen erfolgreich ist (112, 202, 266).⁺⁺⁾

+) ASHTON (9) kommt auf Grund der Ergebnisse seiner Tierexperimente zu der Schlussfolgerung, "that it may be dangerous to return cases of retrolental fibroplasia in oxygen incubators." Doch fügt er hinzu: "But this point needs further investigation, especially in view of the contrary clinical experience of Szewczyk (1953)." (Zit. v. MANSCHOT (226), (S. 600)).

++) So schreiben z.B. LANMANN u. Mitarb. (202): "... we have failed to induce reversal in a few instances by replacing the infants in oxygen. We believe the disappearance of irreversible, cicatricial RLF (r.F. : Verf.) from Dr. Szewczyk's unit is adequately explained by the limitation of oxygen therapy." (S. 225).

PLANTEN (266) berichtet wie folgt: Ein Mädchen, nach 32 Wochen Gestatio durch Sectio caesarea (wegen mehrerer eklamptischer Anfälle der Mutter) mit einem Gewicht von 800 g geboren, wurde wegen bestehender "blauer Asphyxie" sofort im Inkubator untergebracht, wo es einen ständigen Sauerstoffzustrom von 5 Liter erhielt. Nach 14 Tagen wog das Kind 1300 g; der O_2 -Zustrom wurde jetzt bis zum 37. Tage allmählich auf 0 gedrosselt. - Die Augen des Kindes wurden wöchentlich untersucht und zeigten 3 Wochen nach Absetzen der O_2 -Applikation die ersten Veränderungen: Unregelmässig geformte, leicht prominente weisse Flecken auf der Netzhaut, anomal dünne Gefässe und an der nasalen Seite der Papille "a black cap-like structure". - Trotzdem das Kind daraufhin sofort in den Inkubator zurückgebracht wurde und einen Sauerstoffzustrom von 3 Liter pro Minute erhielt, schritten die Veränderungen weiter fort, um nach 4 - 5 Wochen in einer Ablatio falciformis zu enden. - In der Zwischenzeit war die Sauerstoffzufuhr allmählich bis auf 0 reduziert worden. --- Aus welchem Grunde die Sauerstofftherapie hier (und in anderen Fällen) versagte (ob die wiedereingeführte O_2 -Konzentra-

Abgelehnt wird die Behandlung der r.F. mit Sauerstoff

1. von PATZ (259) in den Fällen, in denen die entsprechenden Augenveränderungen als seit Geburt bestehend vermutet werden. PATZ schreibt: "Szewczuk has also recommended the employment of high concentrations of oxygen to treat infants in whom severe retrolental fibroplasia changes are supposedly detected at birth. Here I would raise definite objections to the use of high concentrations of oxygen in the absence of clinical cyanosis." "... high concentrations of oxygen can produce the vasoconstrictive and proliferative changes that appear fundamental to the development of retrolental fibroplasia." (S. 305).
2. Von dem Gremium der American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology wurde auf der Jahrestagung 1954 (318) folgendes Urteil gesprochen: "We feel there is insufficient evidence available to support the idea that RLF (r.F.:Verf.) is benefited by oxygen therapy." (S. 39). -

Zu den vorstehend geltend gemachten Einwendungen gegen die Behandlung der r.F. mit Sauerstoff (s. S. 106) ist folgendes zu sagen:

- ad 1.: a) Es steht einwandfrei fest, dass unter der Einwirkung von Supplementärsauerstoff unreife Netzhautgefäße sich verengern und obliterieren.
- b) Eine Reihe von Autoren (9, 11, 19-22, 163, 197a, 226, 320, 321) beobachtete einwandfrei
- aa) klinisch: Rückbildung der frühen Erscheinungen der r.F. unter Einwirkung von O_2 -Applikation;⁺⁾
 - bb) tierexperimentell: Obliteration der neugebildeten pathologischen Netzhautgefäße durch "Reoxygenation" - s. S. 65, d).

tion nicht hoch genug war - der Versuch einer weiteren Erhöhung der O_2 -Konzentration wurde nicht gemacht -, oder ob und welche anderen Faktoren hier noch mitwirkten), war aus den gemachten Angaben nicht zu ersehen. S. jedoch auch S. 105, Anm.++) sowie S. 109, ad 5. u 6.

-
- +) Auch ZANEN und Mitarb. sowie BOURGONNIER und Mitarb. (zit. v. MANSCHOT(226)) sind der Ansicht, dass Sauerstofftherapie die Krankheit zum Stehen bringt, und dass die Beendigung der O_2 -Applikation graduell erfolgen soll.

- ad 2.: Die Behandlung der akuten r.F. mit Sauerstoff beschleunigt die Spontanheilungen (21, 163, 197a).⁺)
- ad 3.: Die Hyperreaktion der Netzhautgefäße nach Beendigung der Sauerstofftherapie kann (weitgehend) vermieden werden durch sorgfältige Entwöhnung der Kinder (21, 22, 163, 192, 226, 320, 321).
- ad 4.: Die schädigende Direktwirkung des Supplementärsauerstoffs kann (wahrscheinlich) kompensiert werden durch sorgfältige Entwöhnung der Kinder - s.S. 53/56.
- ad 5. und 6.: Die Sauerstoffbehandlung der akuten r.F. zeigte in allen Fällen - ausser dort, wo die Veränderungen des Augenhintergrundes bereits in das irreversible Stadium eingetreten waren - gute Erfolge (2a, 20-22, 163, 226, 226a, 350). BEDROSSIAN u. Mitarb. (21) schreiben dazu: "The reported failures of oxygen therapy probably were the results of anatomic changes which had progressed too far to be entirely reversed by elimination of the initial precipitation factor. Failures of oxygen therapy may also be expected if the precipitation factor is associated with some other conditions, such as pneumonia, congenital heart or lung disease, or some unknown pathologic process." (S.84).⁺⁺⁾

+) BEDROSSIAN, CARMICHAEL und RITTER (21) stellten fest, dass unter der Einwirkung des Supplementärsauerstoffs sich die pathologischen Gefässveränderungen bei r.F. innerhalb von 2 Wochen vollständig zurückbildeten, während sie bei Spontanrückbildungen hierzu 4 - 6 Wochen benötigten, gerechnet von dem Zeitpunkt, an dem die Krankheit ihren Höhepunkt erreicht hatte. -

JEFFERSON (163) berichtet als Ergebnis der von ihm angewandten Sauerstofftherapie: "The vascular engorgement disappeared within 48 hours, capillary tufts ceased to be visible and retinal oedema subsided. The speed with which these changes took place greatly exceeded the rate at which spontaneous regression occurs." (S.333). -

LAMOTTE (197a) schreibt wie folgt: "... these vessels (gemeint sind die um das 2-3-fache erweiterten Netzhautgefäße bei der frühen r.F.: Verf.), on reintroduction into high oxygen concentration, will return to normal in ... two to three days, a process requiring a week to 10 days without the reintroduction into oxygen." (S.267).

++) S. auch S. 105, Anm. ++).

Zur Ablehnung der Behandlung der r.F. mit Sauerstoff (s. S. 106) ist folgendes zu sagen:

ad 1.: Die Begründung, die PATZ für seine ablehnende Haltung hier gibt, ist nicht ausreichend: Die von ihm befürchtete vasokonstriktive Wirkung des Supplementärsauerstoffs soll ja gerade ausgenutzt werden, um die bestehenden frühen Erscheinungen der r.F., d.s. u.a. Dilatation und Proliferation der Netzhautgefäße, zum Verschwinden zu bringen. Hinsichtlich einer möglichen proliferierenden Wirkung des Sauerstoffs aber gehen (wie in den vorausgehenden Ausführungen gezeigt - s. S. 51, Anm. ++u. Anm. ++)S. 65/66 sowie S. 66, Anm. +)und S. 81) die Beobachtungen und Meinungen zum mindesten sehr stark auseinander (11, 19, 15b, 21, 22, 320, 321).

ad 2.: Auf die Äusserung des Gremiums der American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology (einschliesslich seiner fast noch stärker ablehnenden Haltung gegenüber einer graduierten Ausschleusung des Kindes aus dem O₂-Inkubator⁷⁾) antwortet MANSCHOT (226) wie folgt: "This negative statement does not accord with the experience of various clinical students of the disease. The careful clinical observations, and the promising therapeutic results of Szewczyk. published in 1952, appear to have been neglected, as well as the affirmation of these results by many other clinical investigators. Dramatic improvement when babies with ophthalmoscopic changes of short duration were treated with oxygen have been described by Swart-van der Hoeven and Mak,⁺⁺ Huggert (152), Jefferson (163),⁺⁺⁺ and Bedrossian and associates (21)." (S. 599/600).

+) Auch die auf S. 97 wiedergegebenen Äusserungen KINSEY's (177) erfolgten auf dieser Tagung.

++) Swart-van der Hoeven, J. T. & Mak, T. M. B.: Maandschr. kindergeneesk. 20, 276 (1952).

+++ JEFFERSON (163) schreibt wie folgt: "... the dramatic improvement which has been observed to follow closely upon the replacement in an oxygen tent of an infant with early retinal changes makes it impossible to ignore the relevance of oxygen tension in the control of the disease." (S. 335).

Soweit die vorliegenden Daten für und gegen die Behandlung der r.F. mit Sauerstoff.

Der Erörterung der Therapie (wie auch der Ätiologie und Genese) mit ihren komplexen Problemen, ihren zum Teil noch ungeklärten Verhältnissen und den sich oft widersprechenden Beobachtungen sowie Schlussfolgerungen musste hier so viel Raum gegeben werden, um dem Leser die Möglichkeit zu bieten, sich an Hand der vorliegenden Daten ein eigenes Urteil zu bilden. Und so muss es - nach dem heutigen Stande der Erkenntnisse - der Gewissenhaftigkeit des Arztes überlassen bleiben, ob im gegebenen Falle eine Sauerstoffbehandlung durchgeführt werden soll oder nicht. Bei der zu treffenden Entscheidung hat der Arzt auszugehen und zu berücksichtigen:

1. Die Vermeidung der r.F. durch Beschränkung der Sauerstoffapplikation ist nicht in jedem Falle möglich.⁺⁾
2. Die Behandlung einer r.F. mit Sauerstoff ist nicht ganz gefahrlos und führt nicht in jedem Falle zum Ziel, bietet aber die Möglichkeit, das Kind vor einer drohenden Erblindung zu bewahren.
3. Ausser der Behandlung der r.F. mit Sauerstoff ist zur Zeit keine wirksamere Therapie bekannt (s. S. 112/113).⁺⁺⁾

Die ethische Pflicht gebietet dem Arzt, jede Möglichkeit einer Heilung auszunutzen. Deshalb sei hier nochmals MANSCHOT (226) zitiert, der folgende Ratschläge gibt: "The pediatrician in charge of a premature nursery should therefore urge the consulting ophthalmologist to prescribe concrete therapeutic measures to prevent the develop-

+) LANMANN und Mitarb. (202) schreiben dazu: "Several investigators (46, 60, 112, 257, 319, 320) noted a sharp fall in the incidence of RLF (r.F.:Verf.) when oxygen was given in moderate concentrations on clinical indication only, with termination of therapy promptly when clinical need no longer existed. In particular, the irreversible, cicatricial stage of the disease has been either eliminated or reduced to a very low figure". (S. 225).

++) Als einzige therapeutische Massnahme wurde auf der Tagung der American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology i. J. 1954 die Anwendung von Mydriatica empfohlen zur Vermeidung hinterer Synechien (318). ("Management", S. 35); s. auch MANSCHOT (226), (S. 599).

ment of a blindness. Despite of the negative conclusions of the above-mentioned 1954 symposium (gemeint sind die auf der Tagung der American of Ophthalmology and Otolaryngology (318) erfolgten Äusserungen - s.S. 108, 2. und S. 110, ad 2. -), the ophthalmologist will seem quite justified in giving the child a fair chance for improvement by readministering oxygen. A concentration of 40 % oxygen probably will be sufficient to reestablish a normal-looking retina. This oxygen concentration is to be reduced very gradually." (S. 600).

"The bad consequences of sitting with folded hands are clearly shown in the recent study by KRAUSE (189) on the effect of retrolental fibroplasia. It appears from this study that in 91 of 107 children the disease resulted in a vision of less than 10/100 in the best eye. The case reported is intended as an other plea for active therapy, consisting of readministration of oxygen in all cases in which the initial stages of retrolental fibroplasia are diagnosed. Other therapeutic measures should be directed against anemic symptoms, which are present in most premature infants." (S. 600).

Versuche der Behandlung der r.F. mit A C T H (Corticotropin) oder mit C o r t i s o n zeigten unterschiedliche Erfolge, die in den einzelnen Fällen keine oder aber auch einander entgegengesetzte Schlussfolgerungen zulassen (24, 25, 32, 36, 39, 43, 56, 58, 62, 67, 71, 72, 74, 76, 77, 86, 88, 140, 163, 165, 192, 196, 200, 201, 204, 206, 217, 250, 269, 277, 287, 289, 294, 302, 303, 310, 315, 344). ACTH wirkt auf die Gefäße stark verengernd und führt dadurch zu einer Erhöhung der Sauerstoffspannung der Netzhaut (62). Als 'wirksames Mittel zur Verhütung der Ausdehnung der r.F.' wird ACTH zum Teil empfohlen (62, 71, 192) und 'als Mittel der Wahl' bezeichnet (62, 149a). von anderen Autoren dagegen auf Grund gemachter Erfahrungen mehr oder weniger stark abgelehnt (32, 36, 43, 56, 67, 86, 88, 200, 206, 217, 250, 269, 289) zum Teil mit folgender Begründung: ACTH und Cortison können wegen ihrer stark hemmenden Wirkung auf die Gefässneubildung theoretisch die frühen Stadien der r.F. kontrollieren, doch sind die praktischen Resultate entmutigend (11): ACTH und Cortison können gefährlichste Nebenwirkungen zeigen (56, 217), sind zeitlich nur begrenzt anwendbar (3 Wochen; die r.F. erfordert aber oft eine längere Behandlungsdauer (217)) und erbringen nicht mehr als einen Stillstand der Krankheit (217). - Das Urteil über ACTH und Cortison in der Be-

handlung der r.F. fasst JEFFERSON (163) wie folgt zusammen: "The potential dangers of cortisone and A.C. T.H. therapy must not be overlooked and must be balanced against the uncertain benefits." (S. 333).

Für die späten irreversiblen Stadien der r.F. ist eine Kausal-therapie nicht bekannt (7, 287). Partielle Membranen, wenn stationär geworden und die Sicht der übrigen, noch funktionstüchtigen Netzhaut hindern, können eventuell operativ soweit entfernt werden, dass die noch intakte Netzhaut Sichtmöglichkeit erhält. REESE und BLODI (287) operierten 52 solcher Augen.^{+) Postoperativ} fanden sie jedoch Besserung in nur 15,4 % der Fälle.⁺⁺⁾

Bei totaler Membran können prophylaktisch gegen Synechien- und Glaukombildung Mydriatica und Miotica gegeben werden (170, 254, 332). Bei bestehenden Synechien kann ihre Sprengung versucht werden durch Mydriatica und Miotica (170). Besteht Sekundär-glaukom, so ist wegen häufiger Spontanrückbildung (nach 3-12 Monaten (312)) zunächst abzuwarten. Erfolgt keine Rückbildung, dann Anwendung von Mydriatica und Miotica (170, 249) und evtl. Glaukomoperation (284, 334).⁺⁺⁺⁾ Blinde und schmerzhaft e Augen

^{+) Die Besserung bestand in der Klärung eines Teils des Pupillargebietes (rundes od. ovales Loch od. Pupillensegment), so dass die Netzhautgefäße gesehen werden konnten. -}

^{++) Die restlichen Fälle zeigten zum Teil (53,8 %) weder Besserung noch Verschlechterung, zum Teil (30,8 %) Verschlechterung (teils hintere und/oder vordere Synechien, zum Teil Verlust der Vorderkammer, Trübung der Cornea, Attacken von Sekundärglaukom; teils Kataraktbildung - wahrscheinlich durch Verletzung der Linse -; teils intraoculäre Hämorrhagien mit nachfolgender Glaskörpertrübung).}

⁺⁺⁺⁾ REESE und PAYNE (284) behandelten 12 Fälle von Sekundärglaukom chirurgisch durch: Iridenkleisis, Cyclodialyse, Trepanation und Iridektomie mit Sklerotomie.

Iridenkleisis schien die am meisten erfolgreiche Operation. - Lineare Linsenextraktion mit Iridektomie zwecks Vermeidung des Pupillenverschlusses wurde nur vorgenommen bei Fehlen der Vorderkammer, Vorhandensein von lento-cornealen Synechien und bei Entwicklung einer zentralen Hornhauttrübung; Injektion physio-

sollten enucleiert werden (170).

Erfahrung und systematisch durchgeführte Beobachtung lassen folgende

Prognose zu:

Von den vorzeitig geborenen Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht entwickeln ungefähr 50 % (251, 252) bzw. von allen Kindern mit Geburtsgewicht bis einschliesslich 4 pounds^{+) 75 %} der Kinder r.F. (321), wobei es jedoch bei ca. 75 % (251, 252)⁺⁺⁾ bzw. 78 % (259)⁺⁺⁺⁾ dieser Kinder während des akuten Stadiums der Krankheit, und in annähernd 90 % aller Fälle von einzelgeborenen Kindern mit den Stadien I und II zu Spontanheilungen kommt (178),^{x)} und zwar bei

44 % der Kinder ohne Hinterlassung sichtbarer Restzustände und bei

30 % der Kinder mit Zurückbleiben nur unbedeutender Resterscheinungen

(s. auch S. 19). Die übrigen

26 % der Kinder bilden partielle oder totale Membranen (251, 252).

Die Schädigung hängt ab von den jeweils vorausgegangenen Zerstörungen.

logischer Kochsalzlösung in die Vorderkammer zeigt das Vorhandensein vorgenannter Zustände. Sorgfältige Vernähung der Wunde ermöglichte das Verbleiben der injizierten Luft zur Vermeidung wiederkehrender vorderer Synechien. -

Operationserfolg: Gewöhnlich normal-tiefe Vorderkammer.

+) 1 pound = 453 g.

++) 'Spontanheilung während des akuten Stadiums der r.F. (beobachtet u. a. während 4 Jahre - 1948-1952 -) ist ein Charakteristikum der Krankheit' (252). - S. auch S. 19

+++ PATZ (259) fand während einer 4-Jahresperiode eine spontane Rückbildung der r.F. in 78 % der beobachteten Fälle.

x) Nach Berichten von 18 Krankenhäusern über zusammen 586 Kindern, die 40 Tage überlebten, und von denen 472 Kinder irgendeinen Grad der r.F. bildeten, vom 1. Juli 1953 bis 30. Juni 1954 beobachtet (178). - S. auch S. 19, Anm. +).

Durch Anwendung und g e n a u e s t e Befolgung der Sauerstoff-
t h e r a p i e nach SZEWCZYK aber dürften vorstehende Zahlen eine
Änderung dahingehend erfahren, dass die Zahlen der Rückbildungsfälle
sich sehr wahrscheinlich erhöhen, bestimmt aber sich dahin verschieben,
dass die Zahl der restfreien Heilungsfälle sich erhöht und die Zahl der
Fälle mit leichteren und schweren Restzuständen absinkt: Durch die Sauer-
stofftherapie erfolgt die Rückbildung der frühen pathologischen Erschei-
nungen sehr viel schneller als bei Spontanrückbildungen, ⁺⁾ d.h. aber,
die Möglichkeit eines längeren Bestehenbleibens der Krankheitserschei-
nungen oder ihrer Ausdehnung und die damit verbundene Gefahr der
schweren und irreversiblen Schädigung des Gewebes wird herabgesetzt.

Das P r o b l e m der r.F., d.h. ihr in einigen Ländern m a s s e n -
h a f t e s und damit eventuell sozial bedrohliche Ausmasse annehmen-
des Auftreten wird zum Verschwinden gebracht und kann, in anderen,
noch nicht oder nicht in diesem Ausmasse von der Krankheit betroffenen
Ländern, vermieden werden durch g e z i e l t e Anwendung der Sauer-
stoff a p p l i k a t i o n , die die r.F. unter Kontrolle bringt (120, 167a,
202). (Ohne Indikation k e i n e Sauerstoffapplikation! Bei s t r e n g e r
Indikation Sauerstoffapplikationen in minimalen Mengen - möglichst unter
40 % O₂-Konzentration und für kürzestmögliche Dauer - gerade ausreichend
für die Lebenserhaltung des Kindes - s.S. 91, Anm. x) u. Anm. xx); S. 92,
Anm. ++); S. 94, Anm. +), letzt. Satz u. S. 96, Anm. +).

Den s p o r a d i s c h e n Formen der r.F. dürfte eine relativ geringe
Bedeutung zukommen; doch kann Endgültiges darüber erst gesagt werden,
nachdem die Sauerstoffapplikation unter Kontrolle gekommen ist, da es
sehr wohl möglich ist, dass die sporadischen Erkrankungen durch die
"Sauerstofffälle" verdeckt werden (253).

Das G e s a m t v o r k o m m e n der retrolentalen Fibroplasie ist un-
bekannt (251, 363). Die zur Verfügung stehenden Krankenziffern stammen
meist aus Berichten verschiedener Einzelkrankenhäuser sowie aus Veröffent-
lichungen über einige für bestimmte geographische Gebiete durchgeführte

+) S. S. 109, Anm. +).

entsprechende Untersuchungen (305). Dabei enthalten die meisten Veröffentlichungen nur Berichte über das Vorkommen von totalen oder partiellen Membranen (251). REESE (282) schätzt die Zahl der durch r.F. bis z. J. 1955 Erkrankten auf fast 8000.

Im einzelnen variiert das Vorkommen der r.F. von Land zu Land, von Stadt zu Stadt und selbst von Krankenhaus zu Krankenhaus, wobei die Tendenz zu bestehen scheint, am höchsten zu sein in den bestausgestatteten Krankenhäusern (im Staate Maryland, USA, ist das Vorkommen der r.F. mit Hinterlassung von Restschäden in den 5 Spitzenkrankenhäusern 2 - 3 mal so hoch wie in den übrigen 41 Krankenhäusern dieses Staates. (297), (Berichtsjahr 1954). Ähnliche Berichte liegen vor für England (38, ⁺ 62⁺⁺).

In den U S A bildete die r.F. bis vor wenigen Jahren die häufigste Ursache für die Erblindung der Kinder im vorschulpflichtigen Alter (78, 79, 142, 277, 281, 364): ca. 1/3 aller Erblindungen waren auf r.F. zurückzuführen (30, 273, 275); GUILLUMAT (117)⁺⁺⁺ gibt diese Zahl sogar mit 42 % an, die sich erhöht auf 49 % für die blinden Kinder der Blindenanstalt in New York (296^x) und auf 69,4 % (also mehr als 2/3 aller Fälle) für die von der "Massachusetts Division of the Blind" untersuchten 268 vorschulpflichtigen Kinder (geboren 1948 und später) (236); im Staate Californien war i. d. J. 1938 - 1955 die r.F. die Ursache für die Erblindung von 77 % der blinden Kinder unter 7 Jahren (125a). - In Chicago betrug i. d. J. 1937 - 1946 das Vorkommen der r.F. 6,8 % und stieg i. d. J. 1946 - 1948 auf 30,4 % an (139), NORIS und Mitarb. (Chicago, Ill.) (240) berichten i. J. 1957, dass von 295 blinden Kindern 70 % der Kinder durch r.F. erblindet waren.

⁺) Von 6926 vorzeitig geborenen Kindern mit Geburtsgewicht bis zu 2000 g, im Krankenhaus geboren oder innerhalb der ersten 2 Lebensmonate dorthin verlegt, erkrankten 127 Kinder an r.F., während keines der 797 zu Hause vorzeitig geborenen Kinder erkrankte (38) (Berichtsjahr 1955).

⁺⁺) CROSSE und EVENS (62) fanden das Vorkommen der r.F. begrenzt auf Zentren, ausgestattet mit Spezialrichtungen für die Aufzucht vorzeitig geborener Kinder.

⁺⁺⁺) LOEWENFELD zitierend.

^x) Nach Angaben des "Executive Director of the National Society for the Prevention of Blindness, New York".

Diese hohen Krankenziffern scheinen nun jedoch dort, wo eine Einschränkung der Sauerstoffapplikation in der Aufzucht der Kinder erfolgte, wieder rückläufig zu werden. So schreibt z.B. LAMOTTE (197a): "... the incidence of this disease in bilateral blinding form at the Delaware Hospital, in Wilmington, during the four-year period from 1948 through 1951 was 33,8 % in all infants weighing 4 lb (1814 g : Verf.) or under at birth." "Beginning in Jan. 1, 1952, my colleagues and I adopted the suggestions and methods of SZEWCZYK, with a striking reduction, to 3,7 % in the incidence of the disease during 1952." (S.267). - Ähnlich wird auch für den Staat New York, berichtet in dem das Vorkommen der r.F. v.J. 1946 bis z.J. 1953 rapide anstieg, um dann - nach Reduktion der Sauerstoffapplikation - bis 1955 ebenso stark (um 85 % (16a)) abzufallen (Rückgang der Zahl der Erblindungsfälle durch r.F.) (120, 356, 357, 362).⁺ - Eine ähnlich abnehmende Entwicklung des Krankheitsvorkommens wie in den beiden vorgenannten Beispielen, scheint sich nun - auf Grund zunehmender Einschränkung der Sauerstoffapplikation - ganz allgemein in den USA anzubahnen (167a).

Zusammenfassend kann gesagt werden: Seit d.J. 1942 stieg in den USA mit steigender Anwendung des Supplementärsauerstoffs in der Aufzucht der Kinder das Vorkommen der r.F. ununterbrochen an. Bis in die allerletzten Jahre rechnete man in den USA mit einem Zuwachs von jährlich 650 r.F.-Fällen. Mit zunehmender Einschränkung der Sauerstoffapplikation auf das klinisch erforderliche Mass, beginnt das Vorkommen der r.F. nun wieder rückläufig zu werden.

In Australien war im Women Hospital in Melbourne die r.F. bis z.J. 1948 unbekannt und betrug für die folgenden 3 Jahre (1948/50) im Jahresdurchschnitt 17,4 % (300).

+) Anstieg und Abfall der Zahl der durch r.F. während des Geburtsjahres erblindeten Kinder im State New York (356, 362):

Jahr:	Anzahl d. durch r.F. erblindeten Kinder:
1946	4
1952	30
1953	52
1954	18
1955	3

In Dänemark war die r.F. bis z.J. 1949 unbekannt (39, 147), ⁺⁾ trat dann im Kinderkrankenhaus am Martinsweg in Kopenhagen aber im zunehmenden Masse auf und betrug i. J. 1952 bei den Kindern mit Geburtsgewicht von 1500 g und weniger 31,3 % (39), um dann - nach Einschränkung der Sauerstoffapplikation auf die klinisch indizierten Fälle - bis z.J. 1954 fast vollständig wieder zu verschwinden (40). ⁺⁺⁾

In England war die r.F. bis z.J. 1945 unbekannt (62). Ein Vorkommen der Krankheit wurde beobachtet i. d. J. 1946 - 1951 in 116 Fällen in 5 Krankenhäusern, mit 12 Fällen (10 %) in 6 Sunshinehouses sowie in anderen Einzelfällen (96, 104, 228). Für England und Wales geben BOYD und HIRST (38) für das Vorkommen der r.F. während d. J. 1951 folgende Zahlen an: Von 6926 vorzeitig geborenen Kindern mit Geburtsgewicht von 1000 - 2000 g erkrankten 127 Kinder (1,83 %) an r.F. ⁺⁺⁺⁾ Im J. 1952 wurde das Vorkommen der r.F. in den United Oxford Hospitals mit 25 Fällen (und dazu 3 behandelten Fällen) angegeben (24, 58). Nach dem Bericht des Medical Research Council i. J. 1955 erkrankten von 1095 vorzeitig geborenen Kindern, die 2 Monate überlebten, 84 Kinder (7,7 %) an Retionaphie (r.F.), von denen 45 Kinder auf einem oder beiden Augen erblindeten (294). - -

Geographisch war das Vorkommen der r.F. ähnlich unregelmässig verteilt wie in den USA, blieb jedoch trotz der im Laufe der Jahre ansteigenden Erkrankungsziffern erheblich unter dem, gefunden in vielen Teilen der USA (24, 38, 363).

Nach der eingeführten Reduzierung der Sauerstoffapplikation i. J. 1952 fiel das Vorkommen der r.F. rapide ab und es traten keine weiteren Erblindungsfälle mehr auf - Bericht von FISHER (86) i. J. 1956. ^{x)}

+) Dieser Angabe kommt insofern besondere Bedeutung zu, als in Dänemark eine Zentralstelle für die Registrierung aller blinden Kinder vorhanden ist und eine besondere Aufmerksamkeit dem möglichen Vorkommen der r.F. gewidmet war (39).

++) Während d. J. 1950 bis einschliesslich 1952 erhielten die Kinder reichlich Sauerstoffzufuhr. In d. J. 1953 und 1954 wurde dann Supplementärsauerstoff nur noch bei strengster Indikation und für kürzestmögliche Zeit (1 - 4 Tage) verabfolgt (40).

+++) S. auch S. 116. Anm. +).

x) Vergleicht man die Entwicklung der Krankenziffern in den Ländern

In Frankreich wird für Paris das Vorkommen der r.F. für d.J. 1949 - 1951 mit 7 - 8 % angegeben (208, 209), und i.J. 1953 für eine Klinik in Tours mit 5 Fällen zwischen 82 vorzeitig geborenen Kindern mit Geburtsgewicht von 1000 - 2500 g, und dabei gleichzeitig betont, dass dies ein günstigerer Prozentsatz ist als er gefunden wird in anderen Statistiken (230).

Für Schweden gibt BJELKHAGEN (29) das Vorkommen der r.F. an für d.J. 1940 - 1949 im Samaritenkrankenhaus in Stockholm mit 3 Fällen, und für Gesamtschweden bei den von 1945 - 1950 geborenen Kindern (mit Geburtsgewicht von 920 - 2220 g) mit 38 Fällen. - BLIX (31) berichtet für Göteborg, dass für d.J. 1940 - 1945 kein Fall von r.F. bekannt wurde, von 1946 bis 1952 (Aufzucht der Kinder meist in Inkubatoren mit hohen Sauerstoffkonzentrationen) 12 Kinder (6 %) mit Geburtsgewicht bis 1750 g vollentwickelte r.F. bildeten, und 7 von 34 Kindern (20,6 %) mit Geburtsgewicht von unter 1350 g r.F. entwickelten. Ab Juni 1952 (Einschränkung der Sauerstoffapplikation auf das Notwendigste und Entwöhnung der Kinder vor Entzug des Supplementärsauerstoffs - s.S.96, Anm. +) -) verschwand die r.F. vollständig mit Ausnahme bei einem Kinde, das niemals Supplementärsauerstoff erhalten hatte, aber an einer Infektion der Respirationswege erkrankt war; bei Entlassung des Kindes vor der Erkrankung waren die Fundi der Augen o.B.

Für Canada (222, 338), Cuba (173), Finnland (62), Israel (363), Italien (72a, 255, 270a, 363), Niederlande (62, 266, 363), Österreich (192, 317a), Schweiz (27, 84, 92, 109),^{+))} Spanien (6, 62, 227) und Südafrika (168)⁺⁺⁾ sind nur vereinzelte Fälle von r.F. bekannt geworden.

USA - Dänemark - England - Schweden^{x)}, so zeigt sich die gleiche Verlaufsrichtung: Mit steigender Anwendung des Supplementärsauerstoffs in der Kinderaufzucht steigt das Vorkommen der r.F. an, um mit Einschränkung der O₂-Applikation wieder rückläufig zu werden.

+) 2 Fälle vorgekommen innerhalb von 6 Jahren (27).

++) Während KAYE und RUDOLPH (168) über 2 Fälle berichten, fand EPSTEIN (81) keine r.F.

x) S. oben.

In Deutschland wurden bis z. J. 1953 Fälle von r.F. nicht bekannt (340). Einige bis dahin für r.F. gehaltene Fälle (179, 190, 191, 307) erwiesen sich später, nach genauerer Kenntnis des Krankheitsbildes, als nicht zur r.F. gehörig (102, 340). Doch dürfte die r.F. (wahrscheinlich) auch vor d. J. 1953, und zwar soweit festgestellt werden konnte, je einmal i. d. J. 1950 und 1951 vorgekommen sein (235,⁺ 306⁺⁺). Berichte über das Vorkommen der r.F. in Deutschland wurden gefunden in den nachstehend aufgeführten Jahren:

- 1953: FRIEDERISZIK und LEMMINGSON (102), Universitäts-Augenklinik und -Kinderklinik, Mainz;^x, xx)
- 1954: MÜLLER (235), Universitäts-Augenklinik, Leipzig;^x, +)
- 1955: BREHME (41), Kinderheilanstalt, Braunschweig;^x, xx)
- 1956: BETKE und REUSS (26), Universitäts-Kinderklinik, Freiburg /Breisgau;^x, F)
- : MEYER (232), Universitäts-Kinderklinik, Greifswald;^y)
- : ULLERICH (340), Universitäts-Augenklinik, Hamburg-Eppendorf;^x, z)
- 1957: KÄSTNER (166), Universitäts-Augenklinik, Leipzig;^x)
- : SCHLITTER (306), Privat-Augenklinik und Augenabteilung des Krankenhauses, Zittau;^x, ++)

+) MÜLLER (235) berichtet im Mai 1954 über die Krankengeschichte und ophthalmologische Nachuntersuchung eines 2 1/2-jährigen Kindes, bei dem entsprechende Augenveränderungen erstmals gesehen wurden im Alter des Kindes von 4 Monaten, d.h. etwa i. J. 1951.

++) SCHLITTER (306) berichtet i. J. 1957 über die Krankengeschichte und ophthalmologische Nachuntersuchung eines 6 1/2-jährigen Kindes: Im April 1950 geboren, wurden entsprechende Augenveränderungen erstmals gesehen im November 1950.

x) Es wird 1 Fall berichtet.

xx) BREHME (41) erwähnt jedoch auch das Vorkommen von 2 r.F. -Fällen in der Mainzer Kinderklinik.

F) Vorgekommen und beobachtet i. J. 1955/56.

y) Es werden 3 Fälle beschrieben, von denen 2 Fälle i. J. 1954 beobachtet wurden; der 3. Fall - ohne Zeitangabe des Vorkommens, aber wahrscheinlich ebenfalls i. J. 1954 beobachtet - bildete sich ohne vorausgegangene Sauerstoffapplikation.

z) Es handelt sich dabei um einen von STRAUB beobachteten, aber nicht veröffentlichten Fall.

Z u s a m m e n f a s s e n d lässt sich folgendes sagen:

Die Geschichte der r.F. beginnt etwa Anfang der 40iger Jahre. Im Jahre 1942 wird erstmals von TERRY (USA) aufmerksam gemacht auf eine Augenschädigung, die bei vorzeitig geborenen Kindern vorkommt und zu totaler oder partieller Erblindung führt. In den folgenden Jahren häufen sich die Berichte über das Auftreten und Besorgnis erregende Ausmasse annehmende Vorkommen dieser Augenschädigung. Die eigentliche Natur der Krankheit, ihr klinischer Verlauf, ihre Ätiologie und Genese bleiben zunächst noch unbekannt. In der Literatur wird erfolglos diskutiert, ob es sich bei dieser von TERRY als retrolentale Fibroplasie - wegen der (im Endstadium) gesehenen retrolentalen Masse - bezeichneten Augenschädigungen um eine prä- oder postnatal entstandene Krankheit handelt, identisch mit jener spontan vorkommenden unilateralen retrolentalen Masse bei rechtzeitig geborenen Kindern, ob die Augenschädigung begleitet ist von Missbildungen bzw. Erkrankungen anderer Körperorgane, insbesondere des Gehirns, oder nicht, ob sie ist eine "alte", d.h. schon früher auftretende, aber nicht diagnostizierte oder unter anderen Namen beschriebene Krankheit, oder eine "neue" Krankheit, zurückzuführen auf den Anstieg der Überlebensrate der Kinder.

Beginn und klinischer Verlauf der r.F. werden erstmals beobachtet von OWENS und OWENS durch systematische Untersuchungen von Geburt an aller in den Jahren 1945 - 1947 vorzeitig im Johns Hopkins Hospital, Baltimore (Md., USA), entweder geborenen oder in die dortige Frühgeburtenabteilung eingelieferten Kinder mit Geburtsgewicht von unter 2000 g mit folgendem Ergebnis: Die Kinder werden mit gesunden Augen geboren, bilden aber Wochen nach der Geburt (nach z. T. vorausgegangener Verengung - später beobachtet -) Dilatation und Schlängelung der Netzhautgefäße, ⁺ Ödem und Hämorrhagien in Netzhaut und Glaskörper sowie neue Gefäße, die sich zunächst auf der Retina netzartig ausbreiten, dann Gefäß-Gewebsstränge bilden, die in den Glaskörper ein-

+) Erste Erscheinungen sind aber manchmal auch Wolken- oder Nebelbildungen im Glaskörper oder/und - besonders in der Peripherie - Retinaödem, wie auch gelegentlich Gefäßneubildungen den Gefäßerweiterungen vorausgehen können - s. S. 16, Anm. +++).

dringen, ihn schleierartig durchziehen und ein Bild hervorrufen, ähnlich dem der Retinitis proliferans (101); dabei kommt es gleichzeitig oder nachfolgend zur Ablösung der Netzhaut, die oft Falten bildet und, wenn zum Schluss vollständig abgelöst, hinter der Linse liegt, wo sie als undurchsichtige, gefäßführende retrolentale Platte zu sehen ist. In der Pupillen- bzw. auf der Membranperipherie können die verlängerten Processus ciliares gesehen werden.

Sekundärerscheinungen können sein: Mikrophthalmus, Irisatrophie, hintere und vordere Synechien, Abflachung und Aufhebung der Vorderkammer, Eintrübung der Cornea, Katarakt, Glaukom, Buphthalmus, Enophthalmus.

Aber nicht immer schreitet die Krankheit bis zu diesem Endstadium fort. Ein Charakteristikum der r.F. ist ihre Spontanrückbildung ohne oder mit Hinterlassung von Restzuständen verschiedener Grade (kaum sichtbare Narben bis Zustände wie Ablatio falciformis (266) u. a.), je nach dem Krankheitsstadium, in dem die Abheilung erfolgte.

Die klinischen Beobachtungen von OWENS und OWENS werden in der Folgezeit von anderen Autoren bestätigt.

Um den Beginn der r.F. feststellen und ihren Verlauf beobachten zu können, sind die Augen der (vorzeitig geborenen) Kinder von Geburt an in regelmässigen Intervallen zu untersuchen - s. S. 37/38.

Die histologisch-pathologischen Befunde bestätigen die klinisch gesehenen Veränderungen: Meist peripher beginnende Gefässdilatation und glomerulärartig angeordnete Endothelzellproliferation in der Nervenfaserschicht der Netzhaut; Kanalisation der - die MÜLLER'schen Stützfasern, ohne die normalen Retinazellen zu zerstören, zur Seite drängenden - Endothelzellhaufen und Durchbruch der neugebildeten Kapillaren durch die innere Grenzmembran mit netzartiger Ausbreitung auf der Retinaoberfläche und von hier Eindringen mit begleitendem Stützgewebe in den Glaskörper; Ablösung der Netzhaut, beginnend in den Gebieten, von denen aus die Gefässe in den Glaskörper eintreten (meist peripher): Die abgelöste Netzhaut bildet oft Falten und liegt, wenn vollständig abgelöst, hinter der Linse, wo sie, von Organisations- und Narbengewebe durchsetzt, eine gefäßführende, undurchsichtige Gewebsplatte bildet mit axialem Stamm zur Papille. Die Gewebsplatte steht in Verbindung mit den Ziliarfortsätzen (nicht aber mit dem Ziliarkörper).

Die Funktionsstörungen (bes. partielle und totale Erblindung) entsprechen den pathologischen Veränderungen.

Definieren lässt sich die r.F. nach ihren klinischen Erscheinungen und pathologischen Befunden als eine primäre Erkrankung der Netzhaut nicht entzündlichen Ursprungs, die sich ergibt aus ihrem zur Zeit der fetalen Entwicklung in Unordnung geratenem Gefässwachstum, dass die Bildung des normalen Gefässnetzes der Retina zerstört. - Die verschiedenen Endstadien der r.F. sind nicht mehr spezifisch (Netzhautablösung - mit ihren verschiedenen Folgeerscheinungen - kann verschiedener Ursache sein).

Der Name "retrolentale Fibroplasie" entspricht nicht der darunter zu verstehenden Erkrankung, d.h. beschreibt nicht den pathologischen Prozess (186), wird aber, eingegangen in die Literatur, weiter als Bezeichnung für diese Art der Augenschädigung benutzt, wenn auch in neuerer Zeit häufig ergänzt und manchmal ersetzt durch die Bezeichnung "Retinopathia praematurorum".

Die r.F. wird gefunden in der Masse der Fälle bei vorzeitig geborenen Kindern und nur in Einzelfällen bei rechtzeitig geborenen Kindern, meist beidseitig mit der Tendenz gleichschwerer Schädigung, doch auch öfter mit unterschiedlicher Schwere des Krankheitsbildes in den beiden Augen, selten einseitig, sich entwickelnd in der neonatalen Periode und nur in seltenen Ausnahmefällen bei der Geburt vorhanden.

Begleiterscheinungen der r.F. in Form von Erkrankungen anderer Organe sind in der Regel nicht vorhanden, können aber im Einzelfalle unter gegebenen Voraussetzungen vorkommen.

Differentialdiagnostisch kommen in Frage alle entzündlichen und infektiösen Retinitiden und Erkrankungen, die mit Netzhautablösung einhergehen.

Die Prüfung der Ätiologie und Genese ergab:

1. Ausschluss einer Reihe möglich ursächlicher Faktoren (Allgemein- und Infektionskrankheiten der schwangeren Mutter, Vitamin-Mangelkrankheiten bei Mutter und Kind, Rasse, Geschlecht, vorzeitige Lichteinwirkung, Ernährung u.a. - s. S. 42/43.
2. Bestehende Unreife der Netzhaut und ihrer Gefässe beim vorzeitig geborenen Kinde, sowie eine allgemein zeitliche Variationsbreite der

Gefässentwicklung der Netzhaut; Auftreten einer kritischen Periode mit Erreichung des Reifestadiums des Augenhintergrundes: Die bis dahin normale Gefässentwicklung, die jetzt abgeschlossen sein sollte, kann sich nun entweder normalisieren oder kann - aus noch unbekannter Ursache - pathologisch werden und die Erscheinungen der frühen r.F. bilden, die sich sowohl wieder zurückentwickeln als auch bis zum Endstadium der r.F. weiterentwickeln können.

3. Krankheitsprovozierende Umweltsbedingungen des vorzeitig geborenen Kindes bzw. des Kindes mit unreifer Netzhaut und -gefäße (seit d.J. 1951 geprüft):

a) Es wurde festgestellt:

- 1) Unkontrollierte Sauerstoffapplikationen führen zu Verengerungen und Obliteration der noch in der Entwicklung befindlichen Netzhautgefäße.
- 2) Nach (unsachgemäßem bzw. plötzlichem oder zu schnellem Absetzen hoher und verlängerter Sauerstoffapplikation kommt es in einer grossen Anzahl der Fälle zu den Erscheinungen der frühen r.F.
- 3) Unvorhergesehene Schwankungen der Sauerstoffkonzentration innerhalb der Inkubatoren oder schwere Erkrankungen, die den Sauerstoffgehalt des Blutes herabsetzen bzw. die Abgabe des Sauerstoffs an das Gewebe erschweren, führen zum Auftreten der entsprechenden Augenveränderungen während das Kind noch unter Sauerstoffapplikation steht.
- 4) Nach unsachgemäßem Absetzen wiederholter Sauerstoffapplikation zeigen die Netzhautgefäße Hyperreaktion.
- 5) Die schädigende Wirkung des Supplementärsauerstoffs ist sowohl eine direkte als aber wohl mehr noch eine indirekte.

b) Es wird angenommen,

dass es durch den Supplementärsauerstoff zu einer Hypoxie des unreifen Retinagewebes, das besonders hohe Sauerstoffansprüche hat, kommt, und zwar

- 1) durch direkte Wirkung des Sauerstoffs über den Weg entweder
 - a) der Auslösung einer Ernährungsstörung oder der Schädigung der intrazellulären physiologischen Vorgänge bes. im Sinne einer Schädigung der O_2 -Übertragungsfunktion u. a. -s. S. 74/77- mit der Folge der Ischämie und Gefässproliferation; oder

- b) einer Änderung des intrazellulären Stoffwechsels, der zur Zellschwellung führt mit der Folge der Gefäßobliteration durch den Druck des umgebenden (geschwollenen) Gewebes - s.S. 77, 6. und S. 86, 3. -.

Für die pathologische Gefäßneubildung aber sind hypoxische Bedingungen erforderlich - s.S. 87 -, die zu sehen sind als

- 2) i n d i r e k t e Wirkung des Sauerstoffs, gegeben durch den Sturz des Sauerstoffgehalts der Atemluft bei Absetzen der Sauerstoffapplikation. Dieser Sturz ist sehr viel grösser als ein solcher im normalen Leben möglich ist und führt zur Hypoxie der unreifen Retina (relative Anoxie: nur die Netzhaut ist betroffen, weil mit dem höchsten Sauerstoffanspruch unter den Geweben; - das Kind zeigt keine Veränderung in Atmung und Farbe).
4. Die Zeit des Krankheitsausbruchs bzw. das Alter des Kindes bei Manifestwerden der r.F. sowie Häufigkeit und Schwere der Erkrankung hängen ab sowohl vom Geburtsgewicht und von dem Grad der Unreife der Augen bei der Geburt - s.S. 35 mit Anm.+) u. Anm.++) - als auch von der Dauer der Sauerstoffapplikation: Je niedriger das Geburtsgewicht und je unreifer die Augen bei der Geburt waren oder je länger eine hohe Sauerstoffapplikation andauerte - unabhängig vom Geburtsgewicht -, um so später manifestiert sich die Krankheit, um so häufiger tritt sie auf und um so schwerer sind die pathologischen Veränderungen - s.S. 47, Abb. 9; S. 48; S. 52, 7., 1.) a) sowie S. 55/56 u. 8. S. 57/58.
5. Die Häufigkeit im Vorkommen der r.F. kann herabgesetzt werden durch folgende Massnahmen:
- a) Möglichst Vermeidung vorzeitiger Geburt;
 - b) in nichtindizierten Fällen Unterlassung von Sauerstoffapplikationen,
 - c) in indizierten Fällen: Sauerstoffgaben nur in minimaler Menge (Konzentration und Applikationsdauer), gerade ausreichend für die Lebenserhaltung des Kindes,
 - d) sehr wahrscheinlich - wenn auch noch umstritten -:
Absetzen der Sauerstoffapplikation durch graduelle Reduktion der Sauerstoffkonzentration, und zwar besonders dann, wenn die Lebenserhaltung des Kindes eine höhere und länger andauernde Sauerstoffapplikation erforderlich machte - s.S. 56 u. S. 94 ff.

6. Sauerstoffgaben von unter 40 %, weniger als 5 Tage appliziert, s c h e i n e n ohne Schädigung für die noch unreife Netzhaut und ihre Gefässe zu sein - s. dazu jedoch S. 92, Anm. ++).

Die Ergebnisse der Tierversuche stimmen zum Teil überein mit den Befunden bei der menschlichen r.F., zum Teil unterscheiden sie sich von diesen; sie können nicht kritiklos auf das Kinderauge angewandt werden, weisen aber hin auf den Sauerstoff, als den die r.F. provozierenden Faktor und unterstützen (zum Teil) die klinischen Beobachtungen.

Die vorliegenden Daten lassen heute einen Zusammenhang zwischen Entstehung der r.F. und dem Sauerstoff bei Vorhandensein unreifer Netzhaut und -gefässe als erwiesen gelten, geben aber keine Auskunft über den Wirkungsmechanismus des Sauerstoffs.

Die Beobachtung der Konstriktion und Obliteration der unreifen Netzhautgefässe unter dem Einfluss des Supplementärsauerstoffs führte in Verbindung mit der r.F. zu der Theorie der Hyperoxie, zu verstehen als "hyperoxische Anoxie" und "histotoxische Anoxie" als direkte Folge der Sauerstoffeinwirkung, ohne dass diese Theorie aber ausreichend fundiert werden konnte.

Die Tatsache des Manifestwerdens der r.F. im allgemeinen nach Absetzen der Sauerstoffapplikation bzw. nach Abfall der Blutsauerstoffkonzentration aus irgendeinem Grunde führte zu der Aufstellung der Theorie der "relativen Anoxie" (Hypoxie): Die unreife Netzhaut mit ihrem höchsten Sauerstoffanspruch unter den Geweben, gewohnt an eine bestimmt hohe Sauerstoffkonzentration, vermag sich einem bestimmt hohen und bestimmt schnellen Sauerstoffabfall physiologisch nicht schnell genug anzupassen; sie versucht durch entsprechende Gefässreaktion zu kompensieren. - Diese Annahme zusammen mit der Annahme der Variabilität des Sauerstoffbedarfs der verschiedenen Gewebe während ihrer verschiedenen Entwicklungsstadien und der beobachteten zeitlichen Variationsbreite in der Entwicklung der Netzhautgefässe sowie der Sensibilisierung der Netzhaut bzw. ihrer Gefässe nach wiederholtem Sauerstoffabfall erklären theoretisch alle Schweregrade und Erscheinungsformen der r.F. (einschliesslich Retinadysplasie und kongenitale encephalo-ophthalmische Dysplasie) sowohl bei vorzeitig als auch bei rechtzeitig geborenen

Kindern, nach und ohne vorausgegangene Sauerstoffapplikation auftretend und eventuell bei Geburt als möglich vorhanden.

Und so wird von SZEWCZYK (320, 321) die retrolentale Fibroplasie, entstanden durch relative Anoxie, definiert als das Endstadium anoxischer Retinopathie, ausgelöst durch einen retinalen Sauerstoffmangel, entweder primär bestehend in ungenügender Oxygenation des Blutes oder eingeführt durch Entzug hoher Sauerstoffkonzentrationen so schnell, dass die physiologischen Veränderungen nicht rechtzeitig erfolgen können, zu einer Zeit, in der die Entwicklung der Netzhaut und ihrer Gefäße noch nicht abgeschlossen ist und die Netzhaut unter allen Geweben den höchsten Sauerstoffanspruch hat: Die r.F. ist die Antwort unreifen neuralen Gewebes auf Anoxie; sie ist das unkompenzierte Stadium der retinalen Hypoxie.

HABBEGER und Mitarb. (125, 125a), die (in ihren Tierversuchen) beobachteten, dass Hyperoxie sowohl als auch Hypoxie zu denselben (der r.F. entsprechenden) retinalen Veränderungen führten, schreiben: "Ce type de rétinopathie peut donc être interprété comme un désordre vasculaire résultant d'un déséquilibre d'oxygénation au moment critique de la différenciation vasculaire de la rétine." (125a), (S. 294).

Die klinischen und experimentellen Daten ebenso wie die mögliche Wirkungsart des Sauerstoffs, ob hyperoxisch oder relativ anoxisch oder ob als komplexer Vorgang - ob unter Mitwirkung anderer Faktoren, die nicht ausgeschlossen werden konnte -, verlangen apidiktisch als Prophylaxe der r.F.: Möglichst Vermeidung vorzeitiger Geburt, Sauerstoffapplikationen nur bei strenger Indikation (Zyanose, Apnoe) in minimalster Dosierung (gerade ausreichend für die Lebenserhaltung) mit kürzest möglicher Anwendungsdauer bei gleichzeitig genauester Beachtung aller Kautelen zur Vermeidung einer Hypoxie, und zwar sowohl während der - bes. wenn notwendig länger andauernden - Sauerstoffapplikation als auch besonders bei Absetzen des Supplementärsauerstoffs. Die Ausschleusungsmethode, ob abrupt oder graduell - abhängig von der Dauer der vorausgegangenen O_2 -Applikation -, ist sorgfältig zu wählen und mit grösster Gewissenhaftigkeit (bes. auch

Kontrolle der Augen des Kindes) durchzuführen.^{+))}

+) Fasst man die in der Literatur mehr oder weniger gut begründeten Forderungen hinsichtlich eines graduellen oder abrupten Absetzens des Supplementärsauerstoffs zusammen, so dürfte sich für ein Kind, das wegen seines erreichten befriedigenden Allgemeinzustandes aus dem Sauerstoffinkubator entlassen werden soll - nach dem heutigen Stande der Erkenntnis - etwa folgendes Ausschleusungs-schema ergeben:

I. Fall: Angenommen, das in Frage stehende Kind hat eine Sauerstoffapplikation für die Dauer bis zu 3 Tagen einschliesslich erhalten:

1. Untersuchung beider Augen des Kindes durch den Ophthalmologen unmittelbar vor der geplanten Ausschleusung, Ist der Befund negativ, dann

2. schnelle Überführung des Kindes in die normale Zimmerluft.

Begründung: a) Das Kind hat sich (nach SZEWCZYK 321) noch nicht an die hohe O_2 -Konzentration gewöhnt,^{x)} kann also gefahrlos ohne Übergang in die normale Luft gebracht werden.^{xx)}

b) Dieses Ausschleusungsverfahren deckt sich mit der Ansicht von PATZ (263) u. a. Autoren, die eine schnelle Überführung der Kinder in Zimmerluft für ratsam halten, und wird ebenso den von KINSEY und Mitarb. (176, 178) über die kooperative Studie von 18 amerikanischen Krankenhäusern berichteten Beobachtungen gerecht: Jede Verlängerung der O_2 -Applikation, besonders während der ersten Woche, erhöht die Häufigkeit der Erkrankung - s. S. 55, c) u. S. 97, 3.

c) In Tierversuchen führte graduelles Ausschleusen nach kurzdauernder O_2 -Applikation zu entsprechender Veränderung der Netzhautgefäße - s. S. 64, c).

3. Nach

- x) Nach SZEWCZYK (321) u. a. - s. S. 57, b) - braucht ein Kind für die Gewöhnung an eine bestimmt hohe Sauerstoffkonzentration etwa 5 - 6 Tage - s. dagegen jedoch auch S. 54, Anm. +), 2. a) u. S. 92, Anm. ++).
- xx) S. Anm. +) S. 52/53.

Eine Behandlung der r.F. - zur Zeit noch umstritten - hat Aussicht auf

3. Nach Ausschleusung regelmässige Kontrolle der kindlichen Augen durch den Ophthalmologen, und zwar
 - a) bei normalem Augenhintergrund zwei- bis einmal wöchentlich - s.S.37 - bis zu der Zeit, zu der das Kind die kritische Entwicklungsgrenze überschritten hat - s.S.34/35;
 - b) bei Auftreten pathologischer Veränderungen des Augenhintergrundes sind die Augen möglichst ^{x)} täglich, mindestens aber in 2-tägigen Intervallen zu untersuchen und
4. bei Fortschreiten der pathologischen Veränderungen ist das Kind in die Ausgangs- O_2 -Konzentration zurückzubringen. Tritt innerhalb der nächsten Tage keine Rückbildung der pathologischen Veränderungen ein, dann Erhöhung der O_2 -Konzentration und Aufenthalt des Kindes darin solange, bis maximale Rückbildung der Veränderungen erfolgt ist - s.S.104/105. Jetzt aber sehr graduierte Ausschleusung (wie von SZEWCZYK - s.S.52 - oder MANSCHOT - s. dd) S.95/96 - empfohlen) mit Kontrolle der kindlichen Augen durch den Ophthalmologen direkt vor und kurz nach jeder Reduktion der Sauerstoffkonzentration.
5. Ist das Kind erfolgreich an die normale Luft gewöhnt, dann weiterhin Kontrolle der kindlichen Augen durch den Ophthalmologen wie unter 3. a) angegeben.

II. Fall: Angenommen, das auszuschleusende Kind hat eine Sauerstoffapplikation für die Dauer von länger als 3 Tagen, aber von weniger als 3 Wochen erhalten:

1. Untersuchung der kindlichen Augen durch den Ophthalmologen unmittelbar vor dem Ausschleusen. Sind die Augen o.B., dann
 2. vorsichtiger Versuch der übergangslosen Überführung des Kindes in die normale Zimmerluft.
- Begründung: Ein abruptes Absetzen des Supplementärsauerstoffs in diesem Falle kann nur einen Versuch darstellen, weil die Berichte über gemachte Beobachtungen

x) d.h. soweit der Allgemeinzustand des Kindes dies zulässt.

Erfolg nur in den frühen, reversiblen Stadien der Krankheit und besteht - wenn überhaupt vorgenommen - entweder in der An-

und Ergebnisse von Studien in gleichen Fällen sich widersprechen: Nach KINSEY u. Mitarb. (176-178) sowie anderen Autoren steigt mit Verlängerung der O_2 -Applikation (also durch stufenweises Ausschleusen des Kindes) während der ersten 3 Wochen das Vorkommen der r.F. ständig an - s.S. 54, 2. aa) u.S. 97, 3. -, nach SZEWCZYK (321) und anderen Autoren besteht jetzt die Gefahr, dass das Kind, das an die hohe Sauerstoffkonzentration (des Inkubators) gewöhnt ist,^{x)} durch überangangslose oder zu schnelle Überführung in die normale Zimmerluft in einen Zustand der relativen Anoxie gerät. Diese Gefahr kann nur durch graduelles Ausschleusen (also Verlängerung der O_2 -Zufuhr) umgangen werden (21, 22, 153, 226, 321) - vergl. auch S. 52, S. 56, S. 95.

Wird nun die O_2 -Zufuhr abrupt gestoppt, so ist es jetzt dringend erforderlich, dass

3. die Augen des Kindes nun t ä g l i c h, mindestens aber alle 2 Tage durch den O p h t h a l m o l o g e n untersucht werden. Zeigt sich dabei, dass
 - a) die Augen des Kindes nach Wochen noch immer normal sind, dann Fortsetzung der Augenuntersuchung zwei- bis einmal wöchentlich wie S. 129, I., 3. a) angegeben;
 - b) die Augen des Kindes zu irgendeinem Zeitpunkt die frühen Erscheinungen der r.F. bilden, dann unbedingt - vorausgesetzt, dass der Allgemeinzustand des Kindes dieses zulässt - t ä g l i c h e Augenuntersuchung und bei F o r t s c h r e i t e n der pathologischen Veränderungen Behandlung des Kindes wie S. 129, I., 4. angegeben (Aufhebung der relativen Anoxie - vergl. dazu auch S. 103 ff. u.S. 132/133) und Weiterbehandlung nach S. 129, 5.

III. Fall:

x) S. S. 128, Anm. x).

wendung von Sauerstoff - s.S. 103/112 - oder auch zum Teil von ACTH oder von Cortison - s.S. 112/113.

III. Fall: Angenommen, das auszuschleusende Kind hat eine Sauerstoff-applikation für die Dauer von 3 Wochen oder länger erhalten:

1. Die Ausschleusung des Kindes sollte jetzt - nach vorausgegangener Augenkontrolle und bei negativem Befund - und bedingt durch graduierte Reduktion der O_2 -Konzentration - mit Augenkontrolle direkt vor und kurz nach j e d e r Reduktion der O_2 -Konzentration - erfolgen.

Begründung: Nach SZEWCZYK ist das Kind jetzt (wie auch bereits im Falle II) an die bisherige Sauerstoffkonzentration gewöhnt^{x)} und kann einen plötzlichen Abfall der O_2 -Konzentration - wie bei übergangsloser Überführung in die normale Zimmerluft - nicht tolerieren (s.S. 78, 1. Abs. - Nach KINSEY u. Mitarb. steigt jetzt (im Gegensatz zum Falle II), nach einer O_2 -Applikation von 3 Wochen, mit weiterer Verlängerung der O_2 -Zufuhr die Häufigkeit im Auftreten der r.F. nicht² mehr weiter an - s.S. 54, Anm. +), 2. a) -, d.h. durch die mit einer graduierten Ausschleusung verbundenen Verlängerung der O_2 -Applikation sollte jetzt die Krankheit nicht mehr neu hervorgerufen werden können.

2. Nach der Ausschleusung Augenkontrolle wie S.130 unter II.,
 3. a) u. b) angegeben und im gesetzten Falle entsprechende Weiterbehandlung.

Im übrigen ist die Literatur hinsichtlich eventueller neuer Forschungsergebnisse weiter zu verfolgen und die Ausschleusungsmethode im gegebenen Falle entsprechend zu modifizieren.

x) S.S. 128, Anm. x).

Die Sauerstofftherapie

geht aus

- a) von der Entstehung des zerstörenden Wachstums der Netzhautgefäße unter Bedingungen, die das Bestehen einer Hypoxie annehmen lassen, ⁺⁾ sowie
- b) dem Verlauf der Krankheit nach dem Muster eines an Hypoxie leidenden Gewebes, und

ist ausgerichtet

auf die Aufhebung dieser (als gegebene Krankheitsursache - mehr oder weniger begründet - angenommen) "relativen Anoxie." ⁺⁺⁾

Die Behandlung erfolgt wie nachstehend:

Bei Erkrankung ohne vorausgegangene O_2 -Applikation:

Überführung des Kindes in eine bis zu 40 %ige O_2 -Konzentration.

Bei Erkrankung nach Absetzen einer O_2 -Applikation:

Überführung des Kindes in eine O_2 -Konzentration, die gleich oder höher ist, als die Ausgangskonzentration war.

Bei Erkrankung des Kindes während es wegen seines Allgemeinzustandes unter O_2 -Applikation steht: ⁺⁺⁺⁾

bei leichter Erkrankung:

Aufrechterhaltung einer bestimmten O_2 -Konzentration;

bei schwerer Erkrankung:

Erhöhung der O_2 -Konzentration.

+) 1.) Manifestwerden der r.F.

- a) im allgemeinen nach Absetzen einer O_2 -Applikation sowie
- b) gelegentlich durch unvorhergesehenen ein- oder mehrmaligen Abfall der O_2 -Konzentration während der O_2 -Behandlungsdauer
- - in beiden Fällen Absinken der O_2 -Konzentration der Atemluft -, aber auch
- c) nach Auftreten schwerer, die O_2 -Versorgung des Gewebes herabsetzenden Erkrankungen, besonders bei schwerer Infektion der Atemwege, Anämie u. a.

2.) Hyperreaktion der Netzhautgefäße nach wiederholtem Auftreten der unter 1.) genannten Umstände.

++) Die Anoxie, zu verstehen als (allgemeine) Hypoxie, ist relativ, weil nur die Netzhaut betroffen ist, während das Kind keine Veränderung in Atmung und Farbe aufweist.

+++) Die Augenerkrankung ist hier meist verursacht durch Zufälle, wie unter +) 1.) b) oder c) genannt.

In allen Fällen ist das Kind solange unter O_2 -Applikation zu halten, bis maximale Rückbildung (Normalzustand der Netzhautgefäße) erreicht ist.

Für den Erfolg der Behandlung ist von unerlässlicher Voraussetzung die absolute Vermeidung einer erneut auftretenden Hypoxie, und zwar sowohl während der Behandlung (unter allen Umständen Vermeidung eines Absinkens der festgesetzten Sauerstoffkonzentration^{+) und entsprechende Erkrankung des Kindes) als auch bei deren Absetzen (ausserordentlich sorgfältig graduierte Sauerstoffreduktion^{++) zwecks Gewöhnung des Kindes an die normale Atmosphäre). - Erfolg der Behandlung und Entwöhnung des Kindes sind durch regelmässige, vom A u g e n a r z t vorzunehmende ophthalmoskopische Untersuchungen zu kontrollieren. - Nach Entlassung des Kindes sind die Augen noch Monate lang zu beobachten.}}

Bei Rezidiv Wiederholung der Behandlung.

(Blut-) Transfusionen während der Behandlung (bzw. des Bestehens der akuten Stadien) der r.F. sind kontraindiziert und sollen - nur bei n e g a t i v e m Befund des Augenhintergrundes! - möglichst direkt vor Reduktion der Sauerstoffkonzentration oder direkt vor Absetzen der Sauerstoffapplikation erfolgen.

Ob eine r.F. behandelt werden soll oder nicht, hängt ab von dem Fortschreiten der pathologischen Veränderungen (hoher Prozentsatz der Spontanheilungen!) und der Schwere der bestehenden Schädigung (ist die r.F. in das irreversible Stadium eingetreten, so ist jede Kausaltherapie zwecklos; dann evtl. symptomatisch: Versuch der Vorbeugung von Synechien- und Glaukombildung bzw. deren Sprengung und Beseitigung durch Mydriatica und Miotica). - Ob, wann und wie eine r.F. behandelt werden soll, e n t s c h e i d e t allein der O p h t h a l m o l o g e .

Gefahren der Sauerstofftherapie: Noch unbekannte Direktwirkung des Sauerstoffs sowie Sensibilisierung des Kindes mit der Folge der Hyperreaktion seiner Netzhautgefäße bei erneutem Auftreten einer hypoxischen Periode.

+) Die Höhe der Sauerstoffkonzentration ist täglich durch mehrmalige Messung mit dem O x y m e t e r zu kontrollieren.

++) Zu den Einwendungen gegen die graduelle Absetzung der Sauerstoffapplikation ganz allgemein s.S. 96/98.

Den Einwendungen gegen die Sauerstofftherapie (schädigende Direktwirkung des Sauerstoffs, Hyperreaktion der Netzhautgefässe nach Absetzen der Sauerstoffapplikation u. a. - s. S. 106/108) steht die Tatsache der Obliteration der neugebildeten pathologischen Gefässe durch den Supplementärsauerstoff gegenüber - s. S. 108/112.

ACTH und Cortison werden in der Behandlung der frühen r.F. angewandt wegen ihrer stark gefässverengernden und die Gefässbildung hemmenden Eigenschaften.⁺⁾ Die Erfolgsergebnisse der Behandlungen sind zur Zeit jedoch noch zu unterschiedlich, als dass ein Urteil über den Wert dieser Therapie abgegeben werden könnte - s. S. 112/113.

Eine Therapie der späten, **i r r e v e r s i b l e n** Stadien der r.F. ist bis heute nicht bekannt; die Behandlung kann jetzt nur noch symptomatisch sein.

Prognostisch lassen Erfahrung und systematische Beobachtungen folgende Angaben zu: Die r.F. zeigt in einem hohen Prozentsatz der Fälle Spontanheilungen, teils ohne Hinterlassung sichtbarer Veränderungen, teils mit Hinterlassung von Restzuständen aller Art und Schweregrade. Nur in einem Teil der Fälle schreitet die Krankheit fort bis zur Bildung partieller und totaler Membranen. Durch **r e c h t z e i t i g** u n d **s e h r s o r g f ä l t i g** durchgeführte Sauerstoffbehandlung der r.F. dürften die vorstehend genannten Verhältnisse eine Variation dahingehend erfahren, dass die Zahlen der restfreien sowie der mit unbedeutenden Restschäden einhergehenden Rückbildungsfälle ansteigen auf Kosten derer, die mit Hinterlassung schwerer Restschäden einschliesslich partieller und totaler Membranen enden: Durch die Sauerstoffbehandlung wird die r.F. gegebenenfalls nicht nur geheilt, sondern auch die mögliche Rückbildung der pathologischen Veränderungen beschleunigt (im Verhältnis zur Spontanrückbildung - s. S. 109, Anm. +) -) und die Krankheit gehindert, eventuell in die irreversiblen Stadien einzutreten. Die Dauer des Heilungsprozesses bzw. die Schnelligkeit der Rückbildung der pathologischen Veränderungen ist abhängig von dem Entwicklungsstadium der Krankheit bei Behandlungsbeginn.

+) Doch können ACTH und Cortison im gegebenen Falle gefährlichste Nebenwirkungen zeitigen (217).

Unsachgemäss durchgeführte Sauerstoffbehandlung der r.F. führt zur Hyperreaktion der Netzhautgefässe.

Ist die r.F. in das irreversible Stadium eingetreten, so ist jede Therapie zwecklos.

Die Sehschädigung hängt ab von den vorausgegangenen Zerstörungen.

Durch gezielte Sauerstoffapplikation sollte das eigentliche Problem der r.F. gelöst sein, d.h. es sollten die klinischen, also die iatrogenen Fälle dieser Krankheit verschwinden.

Die spontan auftretenden Krankheitsfälle bedürfen noch einer näheren Untersuchung. In ihrer Gesamtheit sollten sie von untergeordneter Bedeutung sein. Doch kann Endgültiges darüber erst gesagt werden nach Ausschaltung der "Sauerstofffälle", durch die sporadische Formen verdeckt sein können.

Das Gesamtvorkommen der r.F. ist unbekannt. In den einzelnen Ländern ist das Krankheitsvorkommen ausserordentlich stark variierend. Besorgniserregende Krankenziffern fanden sich jahrelang in einer Reihe von Ländern mit höchstem Wirtschaftsstand und Lebensstandard. Nachdem dann hier die Anwendung des Sauerstoffs auf klinisch indizierte Fälle beschränkt wurde, zeigen die Krankheitsziffern eine rückläufige Tendenz.

Das Endergebnis der Literaturprüfung zeigt für die Praxis als Erkenntniswert:

1. Alle Kinder, die mit unreifen Augen geobren werden - also vorwiegend die vorzeitig geborenen Kinder, aber in seltenen, vereinzelt auftretenden Fällen auch rechtzeitig geborene Kinder - s. S. 29/30, 34/35 u. c) 3. S. 48/49 - sind gefährdet: Die nachgeburtliche Weiterentwicklung der Augen erfolgt nicht immer zum Normalen, sondern kann - aus noch unbekannter Ursache - zur Bildung der r.F. führen. - Es ist deshalb die Aufgabe des Frauenarztes, jede vorzeitige Geburt nach Möglichkeit zu vermeiden.
2. Der Sauerstoff ist nicht so ungefährlich, wie bisher angenommen wurde: Hyperoxie scheint bei unreifen Augen die Voraussetzung zu schaffen für die Bildung der r.F., die ausgelöst zu werden scheint durch Hypoxie.
3. Andere Ursachen der Erkrankung ausser ihrer Beziehung zum Sauerstoff konnten nicht ermittelt, aber auch nicht ausgeschlossen werden.

4. Ausgeglichenheit zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf bietet bis heute die meiste Gewähr für die Verhütung der Krankheit. Es ist die Aufgabe des Frauen- und des Kinderarztes, dafür zu sorgen, dass beim werdenden und beim vorzeitig bzw. neugeborenen Kinde das Sauerstoffgleichgewicht immer und unter allen Umständen erhalten bleibt bzw. rechtzeitig wieder hergestellt wird.
5. Die Behandlung der r.F. verlangt - nach dem heutigen Stande der Erkenntnis - rechtzeitige Unterbringung des Kindes in eine mit Sauerstoff angereicherte Umgebung (Aufgabe des Kinderarztes, aber nur nach Anweisung durch den Augenarzt). Behandlung und Ausschleusung des Kindes sind mit allegotenen Sorgfalt durchzuführen (vom Kinderarzt unter Anleitung des Augenarztes).

Die Sauerstofftherapie ist wegen der ihr innewohnenden Gefahren (noch unbekannte Direktwirkung des Sauerstoffs und Hypersensibilisierung des Kindes) und wegen ihrer relativ schmalen Erfolgsbreite (nur die frühen, reversiblen Stadien können geheilt werden) zwar nicht allzu befriedigend, bietet aber dem Kinde, das an der progressiven Form der Krankheit leidet, eventuell die Möglichkeit, einer Erblindung zu entgehen.

Für die restlose Beseitigung der r.F. - mit den bis heute bekannten prophylaktischen und therapeutischen Massnahmen nicht zu erreichen - ist eine genauere Kenntnis der Ätiologie und Pathogenese erforderlich. Zur Erreichung dieses Zieles bleiben noch zu erforschen:

1. die optimale Sauerstoffmenge, die erforderlich ist für die Aufzucht vorzeitig bzw. unreif, und zwar besonders mit unreifer Netzhaut geborener Kinder,
2. der tatsächliche Wirkungsmechanismus des (Supplementär-) Sauerstoffs,
3. ob und welche anderen Faktoren ausser dem Sauerstoff bei der Entstehung der r.F. mitwirken, und zwar besonders auch, ob und inwieweit der jeweiligen Unreife der verschiedenen Organe im einzelnen (79a) und besonders der Lungen (125) des Kindes eine Bedeutung - mit oder ohne Verbindung zum (Supplementär-) Sauerstoff - bei

- der Krankheitsbildung zukommt, und damit (eventuell)
4. die Ursache oder Ursachen für die Entstehung der "Nicht-Sauerstoff-fälle" bzw. die gemeinsame(n) Ursache(n) der verschiedenen Formen (mit und ohne Schädigung des Gehirns) und Arten (mit und ohne Mitwirkung des Supplementärsauerstoffs entstehend) der Krankheit.

Die Kenntnis vorstehender Daten mag dann vielleicht die Ausgangsbasis bieten bzw. den Weg weisen für die Schaffung einer Prophylaxe und Therapie, die ausreichend sind zur restlosen Beseitigung der "retrolentalen Fibroplasie".

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) A classification of retrolental fibroplasia. Amer.J.Ophthalm.
36, 1333 (1953).
- 2) Alagna, G., Ferrara, A.: Arch.Oftalm. 58, 143 (1954); Zbl.
Ophthalm. 63, 287 (1954).
- 2a) Alde, O., Imerslund, O.: J.A.M.A. 156, 1542 (1954).
- 3) Amsler, A., Brückner, A., Franceschetti, A.: Lehrb. d. Augen-
heilk., Basel 1948, S. 550, 616, 618.
- 4) Apple, C.: Amer.J.Ophthalm. 37, 68 (1954).
- 5) Applebaum, A.: Ann.West.Med.& Surg. 4, 746 (1950).
- 6) Arruga, H.: Arch.Soc.oftalm.hispano-amer. 10, 468 (1950).
- 7) Ashton, N.: Brit.J.Ophthalm.38, 385 (1954).
- 8) do. : Trans.Amer.Acad.Ophthalm.% Otolaryng. 58, 51
(1954).
- 9) do. : Amer.J.Ophthalm. 39, Part II, 153 (1955).
- 10) do. , Ward, B., Serpell, G.: Brit. J. Ophthalm. 37, 513
(1953).
- 11) do. , do. , do. : Brit.J.Ophthalm. 38, 397
(1954).
- 12) do. , Cook, C.: Brit.J.Ophthalm. 38, 433 (1954).
- 13) do. , do. : Brit.J.Ophthalm. 39, 449 (1955).
- 14) do. , do. : Brit.J.Ophthalm. 39, 457 (1955).
- 15) do. , Graymore, C., Pedler, C.: Brit.J.Ophthalm. 41,
449 (1957).
- 15a) do. (i. d. Besprechg. v. A. Patz u. Mitarb.): Amer.J.Ophthalm.
44, Part II, 110 (1957).
- 15b) do. : Amer.J.Ophthalm. 44, Part II, 7 (1957).
- 16) Axenfeld, Th.: Lehrb.u. Atlas d. Augeneheilk. Jena 1949.
- 16a) Babel, J.: Ophthalmologica (Basel) 133, 295 (1957).
- 17) Bakwin, R. M. (i. d. Besprechg. v. O. Sitchevska): Arch. of Ophthalm.
36, 362 (1946).

- 17a) Banister, P., Kay, R.H., Coxon, R.V.: *Lancet* 2, 777 (1954).
- 18) Barber, A.N.: *Amer.J.Ophthalm.* 44 (N. Ashton Proceedings).
- 19) Bedrossian, R.H.: *Arch. of Ophthalm.* 50, 266 (1953).
- 20) do. : *Amer.J.Ophthalm.* 38, 243 (1954).
- 21) do. , Carmichael, P., Ritter, J.: *Amer.J.ophthalm.* 37, 78 (1954).
- 22) do. , do. , do. : *Arch. of Ophthalm.* 53, 514 (1955).
- 23) Bembridge, B.A., Jackson, C.R.S.: *Brit. Med. J. Nr.* 4746, 1484 (1951).
- 24) do. , Coxon, M., Houlton, A.C.L., Jackson, C.R.S., Smallpeice, V.: *Brit. Med. J. Nr.* 4760, 675 (1952).
- 25) Berrettini, G.L., Aulicino, A.: *Arqu. brasil. Oftalm.* 19, 114 (1956); *Zbl. Ophthalm.* 70, 99 (1957).
- 26) Betke, K., Reuss, G.: *Kinderärztl. Praxis* 24, 345 (1956).
- 27) Bing, E.: *Ann. paediatr. (Basel)* 184, 294 (1955).
- 28) Birge, H.L.: *Amer.J.Ophthalm.* 41, 292 (1956).
- 29) Bjelkhagen, I.: *Acta paediatr. (Uppsala)* 41, 74 (1952).
- 30) Blindness and Oxygen. *Lancet* 1, 86 (1954).
- 31) Blix, H.: *Acta ophthalm. (Copenh.)* 32, 735 (1954).
- 32) Blodi, F.C., Silverman, W.A., Day, R., Reese, A.B.: *Amer.J. Dis. Childr.* 82, 242 (1951).
- 33) Blodi, F.C.: *Wien. klin. Wschr.* 814 (1954).
- 34) do. : *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng.* 59, 35 (1955), Reprint 35 (Jan.-Febr. 1955).
- 35) do. : *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng.* 59, 41 (1955), Reprint 41 (Jan.-Febr. 1955).
- 36) Bousquet, F.P.: *M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York*, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 37) do. , Laupus, W.E.: *Amer.J.Ophthalm.* 35, Part II, 64 (1952).
- 38) Boyd, J.T., Hirst, K.M.: *Brit. Med. J. Nr.* 4931, 83 (1955).
- 39) Braendstrup, P., Flensborg, W.E.: *Ugeskr. Laeg.* 317 (1953).
- 40) do. , do. : *Ugeskr. Laeg.* 1015 (1955); *Ophthalm.* 67, 269 (1956).
- 41) Brehme, Th.: *Schweiz. med. Wschr.* Nr. 13, 302 (1955).

- 42) Brehme, Th.: Dtsch. med. Wschr. Nr. 13, 440 (1955).
- 43) Brown, C. A., Corner, B.: Brit. J. Ophthalm. 36, 281 (1952).
- 44) Brown, J. L., Hill, J. H., Burke, R. E.: Amer. J. Ophthalm. 44, 57 (1957).
- 45) Brückner, A.: Arch. f. Augenheilk. 56 (Ergänzungsh.) 5 (1907).
- 46) Campbell, K.: Med. J. Australia 2, 48 (1951).
- 47) Chapple, C. C. (i. d. Besprechg. v. V. E. Kinsey): Arch. of Ophthalm. 44, 749 (1950).
- 48) Chisholm, J. F. jr.: Arch. of Ophthalm. 42, 845 (1949).
- 49) do. : 4. Congr. panamer. Oftalm. 3, 1693 (1952).
- 50) Clifford, S. H., Weller, K. F.: Pediatrics 1, 505 (1948).
- 51) do. (i. d. Besprechg. v. F. C. Blodi u. Mitarb.): Amer. J. Dis. Childr. 82, 242 (1951).
- 52) Cohen, S., McMetry, J. P., Herrmann, H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 77, 134 (1951).
- 53) Cole, P.: Proc. Roy. Soc. Med. 43, 834 (1950).
- 53a) Colenbrander, M. C.: Ophthalmologica (Basel) 130, 220 (1955);
- 54) Collins, E. T.: Ophthalm. Hosp. Rep. Lond. 13, 361 (1892).
- 55) do. , Mayou, M. S.: Opaque membrane behind the lens, in pathology and bacteriology of the eye. Ed. 2, Philadelphia, P. Blakistan's & Co., 1925, S. 25, 45, 64.
- 56) Cook, C. D.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 57) do. , Ashton, N.: Brit. J. Ophthalm. 36, 626 (1955).
- 58) Coxon, M. W.: Proc. Roy. Soc. Med. 45, 863 (1952).
- 59) Crosse, V. M.: Proc. Roy. Soc. Med. 43, 232 (1950).
- 60) do. : Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. 71, 609 (1952).
- 61) do. : Ulster M. J. 21, 32 (1952).
- 62) do. , Evans, P. J.: Arch. of Ophthalm. 48, 83 (1952).
- 63) Currence, W. W.: Arch. of Pediatr. 70, 326 (1953).
- 64) Dancis, J.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 65) do. , Lewis, J. M., Guy, L. P.: New England J. Med. 245, 402 (1951).
- 66) Danielson, R. W.: Arch. of Ophthalm. 58, 15 (1957).
- 67) Day, R. L.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.

- 68) Denti, A., Bernardi, M.: *Minerva med. (Torino)* 1, 616, (1954);
Zbl. Ophthalm. 63, 127 (1954/55).
- 69) Dickens, F.: *J. Biochem.* 40, 145 (1946), zit. v. Fletcher 87).
- 70) Dixon, J. M., Paul, E. V.: *Amer. J. Ophthalm.* 34, Part II, 182
(1951).
- 71) Dolcet-Buxeres, L.: *Arch. Pediatr. (Barcelona)* 11, 79 (1951).
- 72) do. : *Pediatrica (Barcelona)* 15, Supl. 52 (1953);
Zbl. Ophthalm. 62, 90 (1954).
- 72a) Dorello, U., Berger, G. P. v.: *Rass. ital. Oftalm.* 25, 173 (1956);
Zbl. Ophthalm. 70, 328 (1957).
- 73) Douglas, A. A.: *Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd.* 70, 97 (1950).
- 74) Douvas, N. G.: *J. Iowa Med. Soc.* 42, 54 (1952).
- 75) Duke-Elder, W. S.: *Textbook Ophthalm.* St. Louis, C. V. Mosby 2,
1381 (1938).
- 76) Duke-Elder, S.: *Brit. J. Ophthalm.* 35, 637 (1951).
- 77) do. S.; Ashton, N.: *Brit. J. Ophthalm.* 35, 695 (1951).
- 78) Editorial, Retrolental fibroplasia. *J. A. M. A.* 150, 221 (1952).
- 79) do. , do. do. *Brit. Med. J.* Nr. 4836, 610 (1953).
- 79a) Eliasoph, Ira I.: *Arch. of Ophthalm.* 58, 495 (1957).
- 80) Engle, M. A., Barker, D. H., Baras, I., Freemond, A.,
Laupus, W. E., Norton, E. W.: *Amer. J. Dis. Childr.* 89, 399
(1955).
- 81) Epstein, B.: *S. African Med. J.* 24, 275 (1950).
- 82) Evans, P. J.: *Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd.* 71, 613 (1952).
- 83) Exline, A. L. jr., Harrington, M. R.: *J. of Pediatr.* 38, 1 (1951).
- 84) Fenton, R. H.: *Ophthalmologica (Basel)* 133, 1 (1957).
- 85) Fenwick, L. G.: *Trans. Ophthalm. Soc. New Zealand* 32 (1954).
- 86) Fisher, O. D.: *Ulster Med. J. Engl.* 25, 13 (1956); *Zbl. Ophthalm.*
69, 272 (1956/57).
- 87) Fletcher, M. C.: *J. of Pediatr.* 43, 499 (1953).
- 88) Fontaine, M.: *Arch. d'ophtalm.*, N. S. 14, 140 (1954); *Zbl. Ophthalm.*
64, 169 (1955).
- 89) Forbes, S. B.: *Amer. J. Ophthalm.* 44, 41 (1957).
- 90) Forrester, R. M., Jefferson, E., Naunton, W. J.: *Lancet* 2, 258 (1954).
- 91) Fortier, E. G.: *Amer. J. Ophthalm.* 38, 342 (1954).
- 92) Franceschetti, A.: *Ophthalmologica (Basel)* 121, 74 (1951).
- 93) François, P.: *Bull. Soc. d'ophtalm. de Paris* 5, 252 (1948).

- 94) Francois, J., Vanderstraeten, M., Neetens, A.: Bull.Soc.belge
Ophthalm. 105, 520 (1953); Zbl.Ophthalm. 63, 192
(1954/55).
- 95) Francois, J., Vanderstraeten, M., Neetens, A.: Ophthalmologica
(Basel) 128, 73 (1954).
- 96) Franklin, A. W.: Proc.Roy.Soc. Med. 43, 235 (1950).
- 97) Frick, C.: Diseases of the eye. London.J. Anderson. 1826, S. 164.
- 98) Friedenwald, J. S. (i.d.Besprechg. v. F. P. Bousquet u. W. E. Paupus):
Amer.J.Ophthalm. 35, Part II, 64 (1952).
- 99) do. : Trans.Amer.Acad.Ophthalm. & Otolaryng. 59,
11 (1955); Reprint 11 (Jan.-Febr. 1955).
- 100) do. : Trans.Amer.Acad.Ophthalm. & Otolaryng. 59,
40 (1955); Reprint 40 (Jan.-Febr. 1955).
- 101) do. , Owens, W. C., Owens, E. U.: Trans.Amer.
Ophthalm.Soc. 49, 207 (1952); Reprint 207 (1952).
- 102) Friederiszick, F. K., Lemmingson, W.: Med.Klin. 628 (1953).
- 103) Fuchs, E.: Textbook Ophthalm. Ed. 7, Philadelphia, Lippincott,
650 (1923).
- 104) Galloway, N. P. R.: Proc.Roy.Soc. Med. 41, 724 (1948).
- 105) Gardiner, E. J.: Arch.of Ophthalm. 9, 473 (1880).
- 106) Gibbs, E. L., Fois, A., Gibbs, F. A.: New England J. Med. 253,
1102 (1955); Zbl.Ophthalm. 68, 82 (1956).
- 107) Gifford, S. R., Latta, J. G.: Amer.J.Ophthalm. 6, 565 (1923).
- 108) Gilger, A. P.: Amer.J.Ophthalm. 32, 917 (1949).
- 109) Goldmann, H., Tobler, W.: Schweiz.med.Wschr. 381 (1952).
- 110) Gómez Vila, M.: Rev.cub.Pediatr. 26, 747 (1954); Zbl.
Ophthalm. 65, 203 (1955).
- 111) Gordon, H. H.: Pediatrics (Springf.) 14, 543 (1954).
- 112) do. , Lubchenko, L., Hix, I.: Bull.Johns Hopkins Hosp.
94, 34 (1954).
- 113) Greenhouse, J. M., Szewczyk, T.: Arch.of Dermat. 73, 568
(1956).
- 114) Gregory, I. D. R.: Brit.J.Ophthalm. 41, 321 (1957).
- 115) Griffiths, R. B.: M & R Pediatr.Res.Conf.Rep. New York, 28. April
1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 116) Griffiths, S. P.: M & R Pediatr.Res.Conf.Rep. New York, 28. April
1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.

- 117) Guillaumat, L.: Bull. Soc. Ophtalm. France 650 (1953); Zbl. Ophthalm. 62, 298 (1954).
- 118) Guy, L. P.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 119) Guy, L. P.; Dancis, J., Lanman, J. T.: Amer. J. Ophthalm. 36, 85 (1953).
- 120) do., Lanman, J. T., Dancis, J.: Pediatrics (Springf.) 17, 247 (1956).
- 121) Gyllensten, L. J., Hellström, B. E.: Acta paediatr. (Stockh.) 41, 577 (1952); Zbl. Ophthalm. 59, 344 (1953).
- 122) do., do.: Amer. J. Ophthalm. 39, 475 (1955).
- 123) do., do.: Brit. J. Ophthalm. 39, 409 (1955).
- 124) do., do.: Amer. J. Ophthalm. 41, 619 (1956).
- 125) Habegger, H., Philbrook, F. R., Curley, F. J., Ingalls, T. H.: Amer. J. Ophthalm. 42, 377 (1956).
- 125a) Habegger, H., Ingalls, T. H.: Ophthalmologica (Basel) 133, 288 (1957).
- 126) Haden, H. (i. d. Besprechg. v. A. B. Reese, F. Payne): Amer. J. Ophthalm. 29, 1 (1946).
- 127) Hardy, J. B.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 128) Harley, R. D., Mather, R. W.: Amer. J. Ophthalm. 33, 1417 (1950).
- 129) Heath, P. (i. d. Besprechg. v. T. L. Terry): Arch. of Ophthalm. 29, 54 (1943).
- 130) do.: Arch. of Ophthalm. 44, 245 (1950).
- 131) do.: (i. d. Besprechg. v. J. S. Friedenwald, W. C. Owens, E. U. Owens): Trans. Amer. Ophthalm. Soc. 49, 207 (1951).
- 132) do.: Amer. J. Ophthalm. 34, 1249 (1951).
- 133) Hellström, Bo E.: Arch. of Ophthalm. 55, 211 (1956).
- 134) do.: Acta paediatr. (Stockh.) 45, 43 (1956); Zbl. Ophthalm. 69, 175 (1956/57).
- 135) do.: Acta paediatr. (Stockh.) 45, 295 (1956); Zbl. Ophthalm. 69, 272 (1956/57).
- 136) do.: Acta paediatr. (Stockh.) 45, 501 (1956); Zbl. Ophthalm. 70, 329 (1957).

- 137) Hellström, Bo E.: Acta path. scand. (Københ.) 39, 8 (1956);
Zbl. Ophthalm. 70, 330 (1957).
- 138) Hepner, W. R. jr., Krause, A. C., Davis, M. E.: Pediatrics (Springf.)
3, 824 (1949).
- 139) do. , do. , Nardine, E. H.: Pediatrics (Springf.)
5, 771, (1950).
- 140) do. , do. : Pediatrics (Springf.) 10, 433 (1952).
- 141) do. : M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April
1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 142) do. : Amer. J. Dis. Childr. 88, 356 (1954).
- 143) do., R. , Fletcher, M. C., Desmond, M. M., Hunt, H.,
Brandon, S.: J. of Pediatr. 48, 34 (1956).
- 144) Hirst, W.: Amer. J. Ophthalm. 31, 1498 (1948).
- 145) Hoffmann-Egg, L., Tosello, A., Verrey, F.: Ophthalmologica
(Basel) 125, 389 (1953).
- 146) Hogan, M. J.: Arch. of Ophthalm. 55, 333 (1956).
- 147) Holm, E.: Acta ophthalm. (Copenh.) 27, 623 (1949).
- 148) Holmes, E. L.: Arch. of Ophthalm. 10, 168 (1880).
- 149) Hope-Robertson, W. J.: New Zealand Med. J. 54, 531 (1955).
- 149a) Houlton, A. C.: Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. 76, 519 (1956).
- 150) Howard, H.: Brit. Amer. J. Med. & Phys. Sci. 2, 150 (1851).
- 151) Huggert, A.: Acta paediatr. (Stockh.) 41, 463 (1952).
- 152) do. : Acta paediatr. (Stockh.) 42, 147 (1953).
- 153) do. : Acta paediatr. (Stockh.) 43, 327 (1954).
- 154) Ingalls, T. H.: Pediatrics 1, 315 (1948).
- 155) do. : J. Amer. Med. Assoc. 138, 261 (1948).
- 156) do. : New England J. Med. 243, 67 (1950).
- 157) do. : M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April
1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 158) do. , Curley, F. J., Prindle, R. A.: Amer. J. Dis. Childr.
80, 34 (1950).
- 159) do. , Tedeschie, C. G., Helpert, M. M.: Amer. J. Ophthalm.
35, 311 (1952).
- 160) do. , Pursiottan, N.: New England J. Med. 250, 621 (1954).
- 161) Ingram, T. T. S., Kerr, J. D.: Arch. Dis. Childh. 29, 282 (1954).
- 162) Jackson, B., Kinsey, V. E.: Amer. J. Ophthalm. 29, 1234 (1946).
- 163) Jefferson, E.: Arch. Dis. Childh. 27, 329 (1952).

- 164) Jim, V. K. S., Krause, A. C.: Amer. J. Ophthalm. 38, 377 (1954).
- 165) Johnson, J. A., Sweeney, M. J.: Amer. J. Dis. Childr. 82, 245 (1951).
- 165a) Johnson, D. (i. d. Besprechg. v. A. Patz u. Mitarb.):
Amer. J. Ophthalm. 44, Part II, 110 (1957).
- 166) Kästner, M.: Klin. Mbl. Augenheilk. 130, 304 (1957).
- 167) Kauffman, L. (i. d. Besprechg. v. W. O. LaMotte jr., G. S. Tyner):
Arch. of Ophthalm. 44, 620 (1950).
- 167a) Kaufmann, H. J.: Dtsch. med. Wschr. 82, 982 (1957).
- 168) Kaye, H., Rudolph, A. M.: S. African Med. J. 24, 1089 (1950).
- 168a) Keeney, A. H.: Chronology of ophthalmic development,
Springfield, Ill. 1951.
- 169) Kerr, J. D., Scott, G. I.: Arch. Dis. Childh. (Lond.) 29, 543 (1954).
- 170) King, M. J.: Arch. of Ophthalm. 43, 694 (1950).
- 171) Kinsey, V. E., Zacharias, L.: J. Amer. Med. Assoc. 139, 572 (1949).
- 172) do. : Arch. of Ophthalm. 44, 749 (1950).
- 173) do. : M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April
1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 174) do. , Chisholm, J. F. jr.: Amer. J. Ophthalm. 34, 1259 (1951).
- 175) do. (Editorial): Amer. J. Ophthalm. 39, 105 (1955).
- 176) do. , Hemphill, F. M.: Trans. Amer. Acad. Ophthalm. &
Otolaryng. 59, 15 (1955), Reprint 15 (Jan.-Febr. 1955).
- 177) do. : Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 59, 41
(1955), Reprint 41 (Jan.-Febr. 1955).
- 178) do. , Jacobus, J. T., Hemphill, F. M.: Arch. of Ophthalm.
56, 481 (1956).
- 178a) do. , V. (i. d. Besprechg. v. A. Patz u. Mitarb.): Amer. J.
Ophthalm. 44, Part II., 110 (1957).
- 179) Koch: 39. Tagg. d. Augenärzte d. Ruhrgebietes, Dortmund 1950,
zit. v. H. Schöenberg, H. Remky 307).
- 180) Klien, B. A.: Arch. of Ophthalm. 41, 553 (1949).
- 181) Kramer, B., Gordon, S., Berger, H. M., Sobel, A. E.: Amer. J.
Dis. Childr. 82, 17 (1951).
- 182) Krause, A. C.: Arch. of Ophthalm. 36, 328 (1946).
- 183) do. : Arch. of Ophthalm. 36, 364 (1946).
- 184) do. : Arch. of Ophthalm. 36, 387 (1946).
- 185) do. (i. d. Besprechg. v. W. C. Owens, E. U. Owens):
Amer. J. Ophthalm. 32, 1 (1949).

- 186) Krause, A. C. : M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 187) do. : Texas Rep. Biol. & Med. 9, 46 (1951).
- 188) do. : Amer. J. Ophthalm. 34, 1003 (1951).
- 189) do. : Arch. of Ophthalm. 53, 522 (1955).
- 190) Kreibitz, W. : Ber. 57. Zusammenk. Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 124 (1951).
- 191) Krümmel, H. : Ber. 58. Zusammenk. Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 157 (1953).
- 192) Kundratitz, K., Gross, H. : Neue österreich. Z. f. Kinderheilk. - 1, 47 (1955).
- 193) Labrador, R. R. : Rev. Cubano Pediatr. 22, 584 (1950).
- 194) LaMotte, W. O. jr., Tyner, G. S. : Amer. J. Ophthalm. 33, 1925 (1950).
- 195) do. , do. : Arch. of Ophthalm. 44, 620 (1950).
- 196) do. , do. ; Scheie, H. G. : Arch. of Ophthalm. 47, 556 (1952).
- 197) do. : M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 197a) do. (i. d. Besprechg. v. R. Bedrossian): Arch. of Ophthalm. 50, 266 (1953).
- 198) do. : Amer. J. Ophthalm. 38, 244 (1954).
- 199) Lane, F. : Arch. of Ophthalm. 48, 572 (1919).
- 200) Lanman, J. T. : M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 201) do. , Guy, L. P., Dancis, J. : Pediatrics(Springf.) 9, 27 (1952).
- 202) do. , do. , do. : J. Amer. Med. Assoc. : 155, 223 (1954).
- 203) do. : Health News 32, 14 (1955).
- 203a) Langham (i. d. Besprechg. v. A. Patz u. Mitarb.): Amer. J. Ophthalm. 44, Part II, 110 (1957).
- 204) Laupus, W. E. : M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.

- 205) Laupus, W. E., Bousquet, F. P.: Amer. J. Dis. Childr. 81, 617 (1951).
- 206) do. (i. d. Besprechg. v. F. C. Blodi, W. A. Silverman, R. Day, A. B. Reese): Amer. J. Dis. Childr. 82, 242 (1951).
- 207) Lelong, M., Rossier, A., Baron, J. B., Le Tan Vinh: Arch. franç. pédiatr. 7, 337 (1950).
- 208) do. , Velter, E., Desvignes, P., Rossier, A., Baron, J.-B.: Bull. Soc. Ophthalm. de France 73 (1950).
- 209) do. , Renard, G., Rossier, A., LeMason, C., Michelin, J.: Presse méd. 59, 705 (1951).
- 210) do. , Renard, G., Rossier, A., LeMasson, C., Michelin, J.: Arch. franç. pédiatr. 8, 559 (1951).
- 211) Lent, E. J., Lyon, M. B.: Amer. J. Ophthalm. 5, 706 (1922).
- 212) Leopold, I. (i. d. Besprechg. v. V. E. Kinsey): Arch. of Ophthalm. 44, 749 (1950).
- 213) Lerner, A. H.: Arch. of Ophthalm. 50, 64 (1953).
- 214) Levine, S. Z.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 215) Ljuitima-Ivaničić, N., Plasaj-Stampar, B.: Radovi Med. Fak. Zagrebu 2, 121 (1956); Zbl. Ophthalm. 70, 329 (1957).
- 216) Lloyd, R. I.: Amer. J. Ophthalm. 14, 27 (1931).
- 217) Locke, J. C.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 218) do. : Reese, A. B.: Arch. of Ophthalm. 48, 44 (1952).
- 219) do. : Arch. of Ophthalm. 51, 73 (1954).
- 220) Lorenz, E., Dunn, T.: Arch. of Ophthalm. 43, 742 (1950).
- 221) Mallek, H.: Trans. Canad. Ophthalm. Soc. 5, 51 (1953).
- 222) do. , Spohn, P.: Canad. M. A. J. 63, 586 (1950).
- 222a) Mann, I. C.: The development of the human eye. London. Cambridge Univ. Press. 1928.
- 223) do. : Developmental abnormalities of the eye. London. Cambridge Univ. Press. 1937, S. 219, S. 351.
- 224) do. (i. d. Besprechg. v. A. B. Reese, F. Payne): Amer. J. Ophthalm. 29, 1 (1946).
- 225) Manschot, W. A.: Arch. of Ophthalm. 52, 833 (1954).
- 226) do. : Arch. of Ophthalm. 54, 596 (1955).
- 226a) do. : J. d. 'Ophthalm. soc. Nr. 17, 35 (1956); Zbl. Ophthalm. 71, 205 (1957).

- 227) Marin, Amat. : Soc. Oftalm. Hispan. -Amer. 11, 1075 (1951); Amer. J. Ophthalm. 35, 913 (1952).
- 228) Martin, J. K. : Proc. Roy. Soc. Med. 43, 235 (1950).
- 229) McNeil, N. L. : Brit. J. Ophthalm. 40, 24 (1956).
- 230) Mercier, A. : Bull. Soc. Ophthalm. France 670 (1953); Zbl. Ophthalm. 62, 298 (1954).
- 231) Mercier, M. A. : Bull. et mém. Soc. franç. d'ophtalm. 68, 231 (1955); Amer. J. Ophthalm. 42, 670 (1956).
- 232) Meyer, G. : Kinderärztl. Praxis 4, 52 (1956).
- 233) Michaelson, I. C., Herz, N., Lewkowitz, E., Kertesz, D. : Brit. J. Ophthalm. 38, 577 (1954).
- 234) Moffatt, P. Mc. G., Wolff, E., Gimblett, C. L., Cameron, A. J., Fleming, N., Crosse, V. M., Evans, J., Baar, H. S. : Proc. Roy. Soc. Med. 43, 223 (1950)
- 235) Müller, F. : Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 48, 307 (1954).
- 236) Mungovan, J. F. : Amer. J. Ophthalm. 41, 117 (1956).
- 237) Nettleship, E. : Ophthalm. Hosp. Rep. (London) 7, 632 (1873).
- 238) Newman, M. L. : Illinois M. J. 100, 245 (1951).
- 239) New York State Commission for the Blind: Ann. Rep. N. Y. City (1946-1955), zit. v. Yankauer u. Mitarb. 362).
- 240) Noris, M., Spaulding, P. J., Brodie, F. H. : Amer. J. Ophthalm. 44, 555 (1957).
- 241) Otto, H. : Die menschliche Toxoplasmose. Leipzig 1953.
- 242) Owens, W. C., Owens, E. U. : Amer. J. Ophthalm. 32, 1 (1949).
- 243) do. , do. : Amer. J. Ophthalm. 32, 1631 (1949).
- 244) do. , do. : Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng., Instr. Section, Course Nr. 174 (1949).
- 245) do. , do. : Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng., Instr. Section, Course Nr. 285 (1950).
- 246) do. , do. : Amer. J. Publ. Health 40, 405 (1950).
- 247) do. , do. : Arch. of Ophthalm. 44, 479 (1950).
- 248) do. , do. : The Johns Hopkins Nurses Alumnae Mag. 49, 191 (1950).
- 249) do. (i. d. Besprechg. v. M. J. King): Arch. of Ophthalm. 43, 694 (1950).
- 250) do. : M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.

- 251) Owens, W. C.: Trans. Amer. Ophthalm. Soc. 51, 555 (1953);
Reprint, Columbia Univ. Press, N. Y. 555 (1954).
- 252) do. : Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 59, 7
(1955); Reprint 7 (Jan. -Febr. 1955).
- 253) Oxygen and Retrolental Fibroplasia. Lancet 2, 275 (1954).
- 254) Pallotta, J. A. Jr.: Arch. of Pediatr. 72, 218 (1955).
- 255) Parini, F., Musini, A.: Boll. Ocul. 39, 585 (1950).
- 256) Parson, J. H.: Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. 22, 253 (1902).
- 257) Patz, A., Hoeck, L. E., de la Cruz, E.: Amer. J. Ophthalm. 35,
1248, (1952).
- 258) do. , Eastham, A., Higginbotham, D. H., Kleh, T.: Amer.
J. Ophthalm. 36, 1511 (1953).
- 259) do. : Amer. J. Ophthalm. 38, 291 (1954).
- 260) do. : Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 58, 45
(1954).
- 261) do. : Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 59, 25
(1955); Reprint 25 (Jan. -Febr. 1955).
- 262) do. : Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 59, 40
(1955); Reprint 40 (Jan. -Febr. 1955).
- 263) do. , Eastham, A. B.: Arch. of Ophthalm. 57, 724 (1957).
- 263a) do. : Pediatrics (Springf.) 19, 504 (1957).
- 263b) do. , Eastham, A. B.: Amer. J. Ophthalm. 44, Part II, 110 (1957).
- 264) Paul, T. O.: Arch. of Ophthalm. 41, 659 (1949).
- 264a) Payne, B. F.: Amer. J. Ophthalm. 29, 1 (1946).
- 265) do., F. (i. d. Besprechg. v. A. C. Krause): Arch. of Ophthalm.
36, 364 (1946).
- 265a) Pedler, C.: Brit. J. Ophthalm. 41, 179 (1957).
- 265b) Philipp, E.: Dtsch. med. Wschr. 81, 1530 (1956).
- 266) Planten, J. Th.: Ophthalmologica (Basel) 130, 214 (1955).
- 267) Platou, R. V.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April
1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 268) Pollock, W. B. I.: Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. 43, 263 (1923).
- 269) Pratt, E. L. (i. d. Besprechg. v. F. C. Blodi, W. A. Silverman,
R. Day, A. B. Reese): Amer. J. Dis. Childr. 82, 242 (1951).
- 270) Raimondo, N., Leo, E.: Boll. Ocul. 34, 361 (1955); Zbl.
Ophthalm. 66, 333 (1955/56).
- 270a) do. , do. : Atti Soc. Oftalm. Lombarda, N. S. 9, 119
(1954); Zbl. Ophthalm. 70, 99 (1957).

- 271) Reese, A. B.: Amer. J. Ophthalm. 19, 576 (1936).
- 272) do. (i. d. Besprechg. v. A. C. Krause): Arch. of Ophthalm. 36, 364 (1946).
- 273) do. : Amer. J. Ophthalm. 31, 623 (1948).
- 274) do. (i. d. Besprechg. v. W. C. Owens, E. U. Owens): Amer. J. Ophthalm. 32, 1 (1949).
- 275) do. : Arch. of Ophthalm. 41, 527 (1949).
- 276) do. : Proc. 16. Internat. Cong. Ophthalm. (London) 1, 445 (1950).
- 277) do. : Arch. of Ophthalm. 44, 754 (1950).
- 278) do. : Amer. J. Ophthalm. 34, 763 (1951).
- 279) do. : Sight-Saving Rev. 2, 68 (1951).
- 280) do. (i. d. Besprechg. v. J. S. Friedenwald, W. C. Owens, E. U. Owens): Trans. Amer. Ophthalm. Soc. 49, 207 (1951); Reprint, Columbia Univ. Press, N. Y. 207 (1952).
- 281) do. : Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 59, 39 (1955), Reprint 39 (Jan.-Febr. 1955).
- 282) do. : Amer. J. Ophthalm. 40, 267 (1955).
- 283) do. ; Payne B. F.: Trans. Amer. Ophthalm. Soc. 43, 163 (1945).
- 284) do. , Payne B. F.: Amer. J. Ophthalm. 29, 1 (1946).
- 285) do. , Blodi, F. C.: Klin. Mbl. Augenheilk. 114, 18 (1949).
- 286) do. , do. : Amer. J. Ophthalm. 33, 23 (1950).
- 287) do. , do. : Amer. J. Ophthalm. 34, 1 (1951).
- 288) do. , do. ; Locke, J. C.: Amer. J. Ophthalm. 35, 1407 (1952).
- 289) do. , do. , do. , Silverman, W. A., Day, R. L.: Arch. of Ophthalm. 47, 551 (1952).
- 290) do. , King, M. J., Owens, W. C.: Amer. J. Ophthalm. 36, 1333 (1953). s. 1).
- 291) do. , Stepanik, J.: Amer. J. Ophthalm. 38, 308 (1954).
- 292) Remky, H., Kuchle, H. J., Vollbrechtshausen, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. 130, 794 (1957).
- 293) Retrolental Fibroplasia. Report of the Second M & R Pediatric Research Conference. New York City.
28. April 1951; M & R Laboratories, Columbus, Ohio.

- 294) Retrolental Fibroplasia in the United Kingdom. A Report to the Medical Research Council by their Conference on Retrolental Fibroplasia. *Brit. Med. J.* Nr. 4931, 78 (1955).
- 295) Rominger, E.: *Arch. Kinderheilk.* 150, 1 (1955).
- 296) Roper, K. L. (i. d. Besprechg. v. C. Apple): *Amer. J. Ophthalm.* 37, 68 (1954).
- 297) Rothmund, H. I. M., Rider, R. V., Harper, P.: *Pediatrics* 14, 455 (1954).
- 298) Rudolph, C. J., Sirlin, E. M.: *J. Indiana M. A.* 44, 1161 (1951).
- 299) Runge, P. M.: *Sight-Saving Rev.* 17, 44 (1947).
- 300) Ryan, H.: *Amer. J. Ophthalm.* 35, 329 (1952).
- 301) Rychner, R. O.: *Illinois M. J.* 96, 299 (1949).
- 302) Scheie, H. G. (i. d. Besprechg. v. A. B. Reese): *Arch. of Ophthalm.* 44, 754 (1950).
- 303) do., Tyner, G. S., Buessler, J. A., Alfano, J. E.: *Arch. of Ophthalm.* 45, 301 (1951).
- 304) Schick, F., Brückner, A.: *Handb. d. Ophthalm.* V, 205, 521, 541, 543 (1930).
- 305) Schlesinger, E. R., McCaffrey, I.: *Pediatrics (Springf.)* 11, 238 (1953).
- 306) Schlitter, K.: *Klin. Mbl. Augenheilk.* 131, 544 (1957).
- 307) Schönenberg, H., Remky, H.: *Mschr. Kinderheilk.* 99, 374 (1951).
- 308) Serpell, G.: *Brit. J. Ophthalm.* 38, 460 (1954).
- 308a) do.: *Trans. Ophthalm. Soc. Australia* 15, 175 (1956); *Zbl. Ophthalm.* 71, 84 (1957).
- 309) Shapira, T. M., Schall, S. M., Feinhandler, H., Kane, D.: *J. of Pediatr.* 48, 640 (1956).
- 310) Silverman, W. A.: *M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York*, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 311) do.: *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng.* 59 12 (1955), Reprint 12 (Jan.-Febr. 1955).
- 312) do.: *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng.* 59, 41 (1955), Reprint 41 (Jan.-Febr. 1955).
- 313) do., Blodi, F. C., Locke, J. C., Day, R. L., Reese, A. B.: *Arch. of Ophthalm.* 48, 698 (1952).
- 314) Sitchevska, O.: *Arch. of Ophthalm.* 36, 362 (1946).
- 315) Smith, C. A. (i. d. Besprechg. v. F. C. Blodi, W. A. Silverman, R. Day, A. B. Reese): *Amer. J. Dis. Childr.* 82, 242 (1951).

- 316) Speert, H., Blodi, F. C., Reese, A. B.: Amer. J. Obst. & Gynec. 59, 246 (1950).
- 317) Spiro, B.: Amer. J. Ophthalm. 30, 1026 (1947).
- 317a) Stepanik, J.: Wien. klin. Wschr. 67, 481 (1955).
- 318) Symposium: Retrolental Fibroplasia (Retinopathia of Prematurity): Trans. Amer. Acad. Ophthalm. & Otolaryng. 59, 7 (1955), Reprint 7 (Jan.-Febr. 1955).
- 319) Szewczyk, T. S.: Amer. J. Ophthalm. 34, 1649 (1951).
- 320) do.: Amer. J. Ophthalm. 35, 301 (1952).
- 321) do.: Amer. J. Ophthalm. 36, 1336 (1953).
- 321a) do.: (i. d. Besprechg. v. A. Patz u. Mitarb.): Amer. J. Ophthalm. 44, Part II, 110 (1957).
- 322) Tayebi, H.: Amer. J. Roentgenol. 76, 583 (1956).
- 323) Terry, T. L.: Amer. J. Ophthalm. 25, 203 (1942).
- 324) do.: Amer. J. Ophthalm. 25, 1409 (1942).
- 325) do.: Arch. of Ophthalm. 29, 36 (1943).
- 326) do.: Arch. of Ophthalm. 29, 54 (1943).
- 327) do.: Trans. Sect. Ophthalm. A. M. A. 213 (1943).
- 328) do.: Bull. Hist. Med. (März 1944).
- 329) do.: Trans. Amer. Ophthalm. Soc. 42, 383 (1944).
- 330) do.: Proc. Inst. Med. (Chicago) 15, 150 (1944).
- 331) do.: Arch. of Ophthalm. 33, 203 (1945).
- 332) do.: J. Amer. Med. Assoc. 128, 582 (1945).
- 333) do.: J. of Pediatr. 29, 770 (1946).
- 334) do.: (i. d. Besprechg. v. A. B. Reese, B. F. Payne): Amer. J. Ophthalm. 29, 1 (1946).
- 335) do.: Adv. Pediatr. 3, 55 (1948).
- 336) Tobler, W.: Ann. paediatr. (Basel) 180, 289 (1953).
- 337) Travers, B.: Diseases of the eye. Longman und Mitarb. London 1820, S. 203.
- 338) Turnball, W.: Trans. Canad. Ophthalm. Soc. 29 (1951).
- 339) Tyner, G. S., Frayer, W. C.: Arch. of Ophthalm. 46, 647 (1951).
- 340) Ullerich, K.: Die Medizinische (Stuttgart) Nr. 26, 939 (1956).
- 341) Unsworth, A. C.: Arch. of Ophthalm. 40, 341 (1948).
- 342) do.: Trans. Amer. Ophthalm. Soc. 47, 738 (1949).
- 343) do.: (i. d. Besprechg. v. M. J. King): Arch. of Ophthalm. 43, 694 (1950).

- 344) Unsworth, A. C.: M & R Pediatr. Res. Conf. Rep. New York, 28. April 1951, M & R Laboratories, Columbus, Ohio.
- 345) Vail, D.: Amer. J. Ophthalm. 31, 738 (1948).
- 346) do. : Amer. J. Ophthalm. 35, 424 (1952).
- 347) Vassaux, C.: Arch. d'ophtalm. 3, 502 (1883).
- 348) Voza, R.: Riv. Med. aeronaut. 16, 529 (1953); Zbl. Ophthalm. 63, 113 (1954/55).
- 349) Wager, H. P.: Arch. of Ophthalm. 51, 703 (1954).
- 350) do. : Arch. of Ophthalm. 55, 699 (1956).
- 351) Wagner, G.: Klin. Mbl. Augenheilk. 131, 326 (1957).
- 352) Ward, B. A.: Brit. J. Ophthalm. 38, 445 (1954).
- 353) Warkany, J., Schraffenberger, E.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 57, 49 (1944).
- 354) do. , do. : Arch. of Ophthalm. 35, 150 (1946).
- 355) Wecker, L.: Maladies des yeux. A. Delahaye. 2, 300 (1866).
- 356) Wegman, M. E.: Pediatrics (Springf.) 18, 506 (1956).
- 357) Weintraub, D. H., Tabankin, A.: J. of Pediatr. 49, 75 (1956).
- 358) Winning, C. H. O. M.: Mschr. Kindergeneesk. 20, 268 (1952); Zbl. Ophthalm. 59, 323 (1953).
- 359) do. : Nederl. Tijdschr. Geneesk. 619 (1954); Zbl. 64, 260 (1955).
- 360) Wolff, E.: Amer. J. Ophthalm. 33, 1768 (1950).
- 361) do. : Proc. Roy. Soc. Med. 43, 227 (1950).
- 362) Yankauer, A., Jacobziner, H., Schneider, D. M.: N. Y. State J. Med. 56, 1474 (1956).
- 363) Zacharias, L.: Amer. J. Ophthalm. 35, 1426 (1952).
- 364) do. , Reynolds, W. E., Chisholm, J. F., King, M. J.: Amer. J. Ophthalm. 38, 317 (1954).
- 365) Zanen, J., Meunier, A., Piraus, P.: Bull. et Mém. Soc. franç. Ophthalm. 67, 88 (1954).

L E B E N S L A U F

Am 16. Februar 1902 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Karl Meister und seiner Ehefrau Anna, geb. Rittstieg, in Rollshausen, Kreis Duderstadt (Pr.) geboren. - Von 1908-1916 besuchte ich die Volksschule in Rollshausen. Nach meiner Schulentlassung arbeitete ich während des 1. Weltkrieges als Hausangestellte und ungelernte Arbeiterin in der Rüstungsindustrie. - Im Abendkurs und durch Selbstunterricht erlernte ich Stenographie, Maschinenschreiben und Buchführung. Während der Inflationszeit fand ich Anstellung als Kontoristin und arbeitete von dieser Zeit an als solche bzw. als Stenotypistin und Buchhalterin in Industrie, Banken und Versicherung bis zum Jahre 1931. Gleichzeitig besuchte ich ab Ostern 1928 die Abendschule (Deutsche Oberschule in Aufbauform) in Hannover. - Im Frühjahr 1931 bestand ich vor dem Prüfungsausschuss in Hannover die Handelskammerprüfung. - Von Ostern 1931 bis Ostern 1932 studierte ich mit kleiner Matrikel an der Technischen Hochschule in Hannover Wirtschaftswissenschaft. - Am 28. Februar 1933 bestand ich vor dem Staatlichen Prüfungsausschuss in Hannover die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1933 begann ich mit dem Studium der Volkswirtschaft an der Universität München. Am 27. September 1935 bestand ich vor dem Prüfungsausschuss für Diplom-Volkswirte an der Universität München die Diplomprüfung für Volkswirte mit dem Prädikat "gut". Am 21. Dezember 1938 promovierte ich an der Staatswirtschaftlichen Fakultät der Universität München zum "doctor oeconomiae publicae" mit dem Prädikat "sehr gut". Von Frühjahr 1939 bis Frühjahr 1943 arbeitete ich als Volkswirtin in Berlin in der I.G. Farbenindustrie und im Institut für Wirtschaftsforschung. Mit Beginn des Sommersemesters 1943 begann ich an der Universität München Medizin zu studieren. Von 1945 - 1948 musste ich mein Studium wegen schwerer Erkrankung unterbrechen. Am 14. August 1951 bestand ich vor dem Prüfungsausschuss in München die ärztliche Prüfung mit dem Prädikat "gut". Von September 1951 bis September 1952 studierte ich in den USA: Mit Hilfe eines Stipendiums, gegeben von der American Association of University Women, Washington, USA, besuchte ich von September 1951 bis Juli 1952 als "special student" die School of Hygiene and Public Health der Johns Hopkins Universität in Baltimore, Maryland, USA; zum Teil gleichzeitig, zum Teil während der restlichen

Zeit meines Amerika-Aufenthaltes bis September 1952 sammelte ich die Unterlagen für meine vorliegende Dissertation. Nach Rückkehr nach Deutschland wertete ich das in den USA zusammengetragene Material aus und ergänzte es durch das Studium der laufend erscheinenden neuen Literatur. Daneben war ich teilweise wieder erwerbstätig.

Dr. oec. publ. Angela Meister, Volontärärztin.

Berichtigungen

Es muss heissen:

- S. 9, Zeile 19: Dysplasie
- S. 10, Zeile 8: wird (statt: werden)
- S. 11, Zeile 7: aus (statt: von)
- S. 13, Zeile 3: vitreum
- S. 21, Zeile 11: Papille
- S. 24, Zeile 5: der (statt: die)
 - Zeile 9: basophil
 - Zeile 26: Kanalisation
 - letzte Zeile: Retinitis
- S. 25, Zeile 5: Transsudation
- S. 27, Zeile 14/15: gefunden
- S. 33, Anm. x), Zeile 3: dem (statt: der)
- S. 34, Zeile 13: brauchen (statt: gebrauchen)
- S. 36, Zeile 17: entwickelnde
- S. 41, vorletzte Zeile: encephalo
- S. 43; Zeile 20; S. 104, Anm. +), Zeile 3; S. 125, Zeile 23 u. 24:
umso
- S. 52, Zeile 19: sie (statt: die)
- S. 53, Zeile 2: enriched
- S. 62, Zeile 16: Netzhautgefässe
 - Zeile 20: die (statt: der)
 - Zeile 3 von unten: Anomalien
- S. 64, Zeile 25: severe
 - Zeile 27: continuous
 - Zeile 29: is (statt: es)
- S. 65, Anm. +), Zeile 1: similarities
- S. 66, Zeile 12: "pulmonary (statt: pulmonale)
- S. 72, Anm. ++), Zeile 3: cautious
- S. 74, Zeile 6: individuelle
- S. 79, Zeile 21: interstitielle
- S. 80, Anm. +), Zeile 3: allen
- S. 81, Zeile 10: Plazentaanomalien

- S. 84, Zeile 19: signifikanten
 Zeile 29: Supplementärsauerstoff
- S. 85, Zeile 7 von unten: wird (statt: werden)
- S. 86, Zeile 12: continuously
- S. 88, Zeile 3: balanced
- S. 91, Zeile 19: Antikoagulans; biscoumacetate
 Anm. ++), Zeile 1: Committee
 Anm. x), Zeile 1: dem (statt: den)
- S. 95, Zeile 24: environment
 Zeile 35: schleuste
- S. 96, Zeile 21: majority of
- S. 99, Zeile 12: Für welche (statt: Zu welcher)
- S. 102, Anm. ++), Zeile 1: intraoculare
- S. 104, Zeile 27: Entlassungs-
- S. 107, Anm. ++), Zeile 9: Asphyxie
- S. 109, Anm. +), Zeile 8: disappeared
- S. 112, Zeile 13: another
- S. 116, Anm. x), Zeile 2: Prevention
- S. 118, Zeile 18: Retinopathie
- S. 121, Zeile 2: 40er
- S. 123, Zeile 6: geratenen
 das (statt: dass)
- S. 124, vorletzte Zeile: Gefäßprossung
- S. 126, Zeile 8: unterstützen
- S. 127, Zeile 23: apodiktisch
- S. 131, Zeile 20/21: verbundene (statt: verbundenen)
- S. 132, Anm. x), Zeile 11: Netzhautgefäße
- S. 136, Zeile 9: einer (statt: eine)
 angereicherten

- - - - -

